

PCT/JP03/07200

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

井上

06.06.03

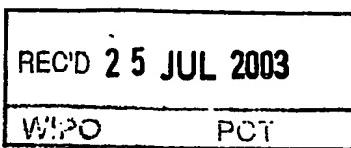
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 6月 7日

出願番号  
Application Number: 特願 2002-166504  
[ST. 10/C]: [JP 2002-166504]

出願人  
Applicant(s): 協和醸酵工業株式会社

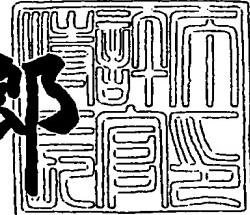


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出願登録番号 2003-3051655

【書類名】 特許願  
【整理番号】 H14-0544K7  
【提出日】 平成14年 6月 7日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D471/04  
A61K 31/519

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 新井 仁

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 松村 務

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 石田 広志

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 山浦 洋介

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 荒武 誠士

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 大島 悅男

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 柳川 幸治

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 深山 幹

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 大阪府堺市高須町一丁1番53号 協和醸酵工業株式会  
社 堺研究所内

**【氏名】** 鈴木 公二

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 川邊 亜里

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 中西 聰

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

**【氏名】** 小林 克也

**【発明者】**

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 佐藤 崇

**【発明者】**

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 三木 一郎

**【特許出願人】**

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

**【手数料の表示】**

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

**【提出物件の目録】**

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

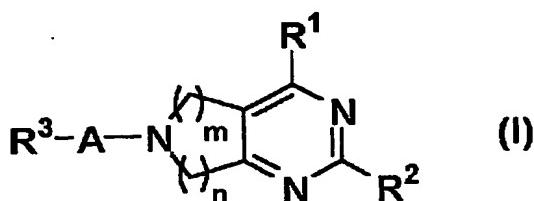
【書類名】 明細書

【発明の名称】 二環性ピリミジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

【化1】



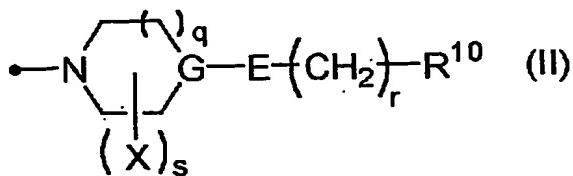
(式中、mおよびnは、同一または異なって、1～3の整数であり、かつm + nが4以下である整数を表し、

R<sup>1</sup>は—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成するが、ただしR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は同時に水素原子とはならず、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>の一方が水素原子であるとき、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>の他方は置換もしくは非置換のピラゾールー3-イルではない) を表し、

R<sup>2</sup>は、(i)—NR<sup>6</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—R<sup>7</sup> [式中、R<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、pは1～4の整数を表し、R<sup>7</sup>は—NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> (式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル

を表す)、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す] または(ii)式 (II)

【化2】



[式中、qは0～2の整数を表し、rは0～4の整数を表し、sは0～置換可能な数を表し、Eは単結合、カルボニル、 $-C(=O)O-$ または $-C(=O)NR^6-$ （式中、R<sup>6</sup>は前記と同義である）を表し、Gは窒素原子または $-CH-$ を表し、Xは置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、R<sup>10</sup>は $-NR^8R^9$ （式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ前記と同義である）、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表すが、ただしGが窒素原子のときqは1～2の整数を表し、sが2以上の数であるときそれぞれのXは同一でも異なっていてもよい]を表し、

Aは単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=S)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-SC(=O)-$ または $-SC(=S)-$ を表し、それぞれの定義における左側で $R^3$ と結合し、

Aが単結合であるときR<sup>3</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表し、

Aが $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=S)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-SC(=O)-$ または $-SC(=S)-$ であるとき、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換の低

級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは $-NR^{8a}R^{9a}$ （式中、 $R^{8a}$ および $R^{9a}$ はそれぞれ前記と同義である）を表す）

で表される二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項 2】**  $n$ が2であり、 $m$ が1である請求項1記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項 3】**  $R^4$ が水素原子であり、 $R^5$ が置換もしくは非置換のアラルキルである請求項1または2記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項 4】**  $A$ が $-C(=O)-$ または $-SO_2-$ であり、 $R^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである請求項1～3のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項 5】**  $R^2$ が式 (II) である請求項1～4のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項 6】**  $E$ が単結合またはカルボニルであり、 $R^{10}$ が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である請求項5記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項 7】** 請求項1～6のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

**【請求項 8】** 請求項1～6のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

**【請求項 9】** 請求項1～6のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するthymus and activation-regulated chemokine (TARC) および／またはmacrophage-derived chemokine (MDC) の関与する各種疾患の治療および／または予防剤。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、抗炎症作用（例えば、細胞浸潤抑制作用等）ならびに／またはTARCおよび／もしくはMDCの機能調節作用を有し、例えばアレルギー性疾患、自己免疫疾患等のT細胞の関与する各種疾患の治療および／または予防等に有用な二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

ピリミジン骨格をその構造中に含む二環性化合物が、国際公開W097/47601号に抗精神病薬として、国際公開W02001/32632号に代謝調節型グルタミン酸受容体1 (metabotropicglutamate receptor 1 ; mGluR1) 拮抗剤として、国際公開W02001/44246号にグリコーゲンシンターゼキナーゼ3 (glycogenesynthase kinase 3 ; GSK3) 阻害剤として、国際公開W02002/22602号、国際公開W02002/22604号および国際公開W02002/22606号にプロテインキナーゼ阻害剤として、国際公開W02002/30358号にCCケモカイン受容体4 (CC chemokine receptor 4 ; CCR4) の機能調節物質としてそれぞれ開示されている。

**【0003】**

一方、TARCはT細胞遊走因子として [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journal of Biological Chemistry) 、271巻、21514頁 (1996年)] 、またMDCは单球遊走因子として発見された [ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディスン (Journalof Experimental Medicine) 、185巻、1595頁 (1997年)] 。特にTARCについては、Th2サイトカインで刺激された单球から產生されることから、アレルギー疾患での関与が想定されており [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journalof Biological Chemistry) 、271巻、21514頁 (1996年)] 、その後の解析により、TARCおよびMDCはいずれもCCR4のリガンドであることが報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journalof Biological Chemistry) 、272巻、15036頁 (1997年) 、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journal of Biological Chemi

stry)、273巻、1764頁(1998年)]。

#### 【0004】

また、CCR4はT細胞および胸腺細胞に発現しているレセプターとしてクローニングされ [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、218巻、337頁(1996)]、その後の研究により、CCR4は主としてTh2タイプと呼ばれるT細胞に発現していることが報告されている [ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディスン (Journal of Experimental Medicine)、187巻、875頁(1998年)、ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology)、161巻、5027頁(1998年)]。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、抗炎症作用(例えば、細胞浸潤抑制作用等)および/またはTARCおよび/もしくはMDCの機能調節作用(例えば、TARCおよび/もしくはMDCのT細胞への結合阻害作用等)を有し、例えばアレルギー性疾患、自己免疫疾患、移植時の拒絶反応等のT細胞の関与する各種疾患[例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性鼻炎、花粉症、結膜炎、じんま疹、乾癬、皮膚カンジダ症、慢性関節リウマチ、各種膠原病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、臓器移植時の細胞拒絶反応、癌、成人T細胞白血病(ATL)等]の治療および/または予防等に有用な二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

#### 【0006】

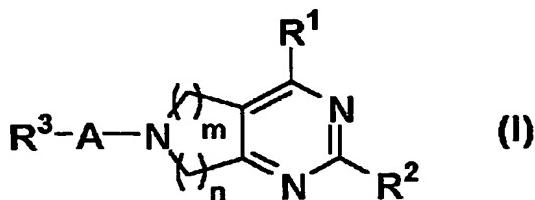
##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(9)に関する。

(1) 式(I)

#### 【0007】

【化3】



【0008】

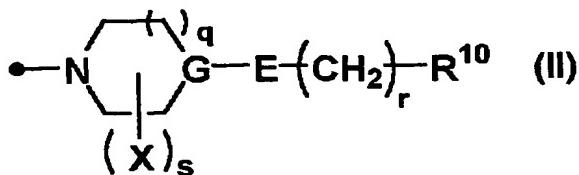
式中、mおよびnは、同一または異なって、1~3の整数であり、かつm + nが4以下である整数を表し、

R<sup>1</sup>は—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成するが、ただしR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は同時に水素原子とはならず、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>の一方が水素原子であるとき、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>の他方は置換もしくは非置換のピラゾールー3-イルではない）を表し、

R<sup>2</sup>は、(i)—NR<sup>6</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—R<sup>7</sup> [式中、R<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、pは1~4の整数を表し、R<sup>7</sup>は—NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>（式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す）、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す] または(ii)式 (II)

【0009】

【化4】



【0010】

[式中、qは0~2の整数を表し、rは0~4の整数を表し、sは0~置換可能な数を表し、Eは単結合、カルボニル、 $-C(=O)O-$ または $-C(=O)NR^6-$ （式中、R<sup>6</sup>は前記と同義である）を表し、Gは窒素原子または $-CH-$ を表し、Xは置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、R<sup>10</sup>は $-NR^8R^9$ （式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ前記と同義である）、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表すが、ただしGが窒素原子のときqは1~2の整数を表し、sが2以上の数であるときそれぞれのXは同一でも異なっていてもよい]を表し、

Aは単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=S)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-SC(=O)-$ または $-SC(=S)-$ を表し、それぞれの定義における左側でR<sup>3</sup>と結合し、

Aが単結合であるときR<sup>3</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表し、

Aが $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=S)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-SC(=O)-$ または $-SC(=S)-$ であるとき、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級

アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルまたは $-NR^8aR^9a$ （式中、 $R^8a$ および $R^9a$ はそれぞれ前記と同義である）を表す）で表される二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0011】

(2)  $n$ が2であり、 $m$ が1である上記(1)記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(3)  $R^4$ が水素原子であり、 $R^5$ が置換もしくは非置換のアラルキルである上記(1)または(2)記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

。

#### 【0012】

(4)  $A$ が $-C(=O)-$ または $-SO_2-$ であり、 $R^3$ が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである上記(1)～(3)のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(5)  $R^2$ が式 (II) である上記(1)～(4)のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0013】

(6)  $E$ が単結合またはカルボニルであり、 $R^{10}$ が置換もしくは非置換の脂環式複素環基である上記(5)記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(7) 上記(1)～(6)のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

#### 【0014】

(8) 上記(1)～(6)のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

(9) 上記(1)～(6)のいずれかに記載の二環性ピリミジン誘導体またはその薬

理学的に許容される塩を有効成分として含有するthymus and activation-regulated chemokine (TARC) および／またはmacrophage-derived chemokine (MDC) の関与する各種疾患の治療「および／または予防剤。

### 【0015】

#### 【発明の実施の形態】

式(I)の各基の定義において、

(i)低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等があげられる。

### 【0016】

(ii)シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

(iii)低級アルケニルとしては、例えば直鎖、分岐または環状の炭素数2～8のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキセニル、2, 6-オクタジエニル等があげられる。

### 【0017】

(iv)低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～6のアルキニル、具体的にはエチニル、1-プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、プロパルギル等があげられる。

(v)アリールとしては、例えば炭素数6～14の単環性、二環性または三環性のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントラニル等があげられる。

### 【0018】

(vi)アラルキル、芳香族複素環アルキルおよび脂環式複素環アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキル(i)から水素原子を一つ除いたものと同義である

。

(vii) アラルキルのアリール部分としては、前記アリール(v)の定義に加え、例えばシクロアルキルと縮合した二環性複素環基があげられ、具体的にはインダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプチル等があげられる。

### 【0019】

(viii) 芳香族複素環基および芳香族複素環アルキルの芳香族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、2-オキソベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ブリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、ブリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチルリジニル、キノキサリニル、ピロリル、ピラゾリル、キナゾリニル、シンノリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チエニル、フリル等があげられる。

### 【0020】

(ix) 脂環式複素環基および脂環式複素環アルキルの脂環式複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、具体的にはピロリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラ

ヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル、インドリニル等があげられる。

### 【0021】

(x)隣接する窒素原子と一緒にになって形成される脂環式複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等があげられ、具体的にはテトラヒドロピリジル、インドリニル、イソインドリニル、ピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ペルヒドロアゼビニル、ペルヒドロアゾシニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オクタヒドロキノリル等があげられる。

### 【0022】

(xi)置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1～3の、シクロアルキル、低級アルカノイル、置換低級アルカノイル【該置換低級アルカノイルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換基数1～3の、ハロゲン等があげられる】、低級アルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ【該置換アリールオキシにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換基数1～3の、シクロアルキル、低級アルカノイル、置換低級アルカノイル【該置換低級アルカノイルにおける置換基は、前記置換低級アルカノイルにおける置換基(a)と同義である】、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ【該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換低級アルカノイルにおける置換基(a)と同義である】、アリールオキシ、アラルキルオキシ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換モノもしくはジ低級アルキルアミノ【該置換モノもしくはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分における置換基(c)としては、同一または異なって例えば置換基数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられ

る]、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、アミノ、低級アルキル、置換低級アルキル〔該置換低級アルキルの置換基は、前記置換低級アルカノイルにおける置換基(a)と同義である〕、アリール、置換アリール〔該置換アリールの置換基は、前記置換低級アルカノイルにおける置換基(a)と同義である〕、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、芳香族複素環基、脂環式複素環基等があげられる]、アラルキルオキシ、置換アラルキルオキシ〔該置換アラルキルオキシにおける置換基は、前記置換アリールオキシにおける置換基(b)と同義である〕、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換モノもしくはジ低級アルキルアミノ〔該置換モノもしくはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分における置換基は、前記モノもしくはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分における置換基(c)と同義である〕、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、チオ、オキソ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル等があげられる。

### 【0023】

ここで示したアリール、アリールオキシおよびアラルキルオキシのアリール部分、シクロアルキル、芳香族複素環基、脂環式複素環基ならびに低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルの低級アルキル部分は、それぞれ前記アリール(v)、シクロアルキル(ii)、芳香族複素環基(viii)、脂環式複素環基(ix)および低級アルキル(i)と同義であり、アラルキルオキシのアルキレン部分は、前記低級アルキル(i)から水素原子を一つ除いたものと同義である。モノもしくはジ低級アルキルアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニルおよびモノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニルオキシの低級アルキル部分は、前記低級アルキル(i)と同義であり、ジ低級アル

キルアミノ、ジ低級アルキルアミノカルボニルおよびジ低級アルキルアミノカルボニルオキシの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なっていてもよい。また、ハロゲン(d)は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を表す。

### 【0024】

(xii)置換アリール、置換アラルキル、置換シクロアルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換芳香族複素環基、置換ピラゾール-3-イル、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環アルキル、置換脂環式複素環アルキルおよび隣接する窒素原子と一緒にになって形成される置換脂環式複素環基における置換基としては、前記置換低級アルキルにおける置換基(xi)の定義であげた基に加え、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、芳香族複素環基、置換芳香族複素環基、脂環式複素環基、置換脂環式複素環基、芳香族複素環アルキル、置換芳香族複素環アルキル、脂環式複素環アルキルおよび置換脂環式複素環アルキル等があげられる。

### 【0025】

ここで示した低級アルキル、アリール、芳香族複素環基および芳香族複素環アルキルの芳香族複素環基部分、脂環式複素環基および脂環式複素環アルキルの脂環式複素環基部分、アラルキル、芳香族複素環アルキルおよび脂環式複素環アルキルのアルキレン部分ならびにアラルキルのアリール部分は、それぞれ前記低級アルキル(i)、アリール(v)、芳香族複素環基(viii)、脂環式複素環基(ix)、アラルキルのアルキレン部分(vi)およびアラルキルのアリール部分(vii)と同義である。また、置換アリール、置換アラルキル、置換芳香族複素環基、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環アルキルおよび置換脂環式複素環アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1~3の、低級アルキル〔該低級アルキルは前記低級アルキル(i)と同義である〕、低級アルコキシ〔該低級アルコキシの低級アルキル部分は前記低級アルキル(i)と同義である〕、ハロゲン〔該ハロゲンは前記ハロゲン(d)と同義である〕等があげられ、置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換基数1~3の、ハロゲン〔該ハロゲンは前記ハロゲン(d)と同義である〕、ヒドロキシ等があげられる。

## 【0026】

(xiii)置換可能な数とは、化合物の構造上置換可能である数のことを示すが、  
sは具体的には0～[6+(q×2)]（式中、qは前記と同義である）の整数を表し、  
中でも0～3の整数が好ましい。

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

## 【0027】

化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、毒性のない、水溶性のものが好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等の金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩、モルホリン付加塩、ピペリジン付加塩等の有機アミン付加塩、またはグリシン付加塩、フェニルアラニン付加塩、リジン付加塩、アスパラギン酸付加塩、グルタミン酸付加塩等のアミノ酸付加塩等があげられる。

## 【0028】

次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等〔例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン (T.W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)〕の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

## 【0029】

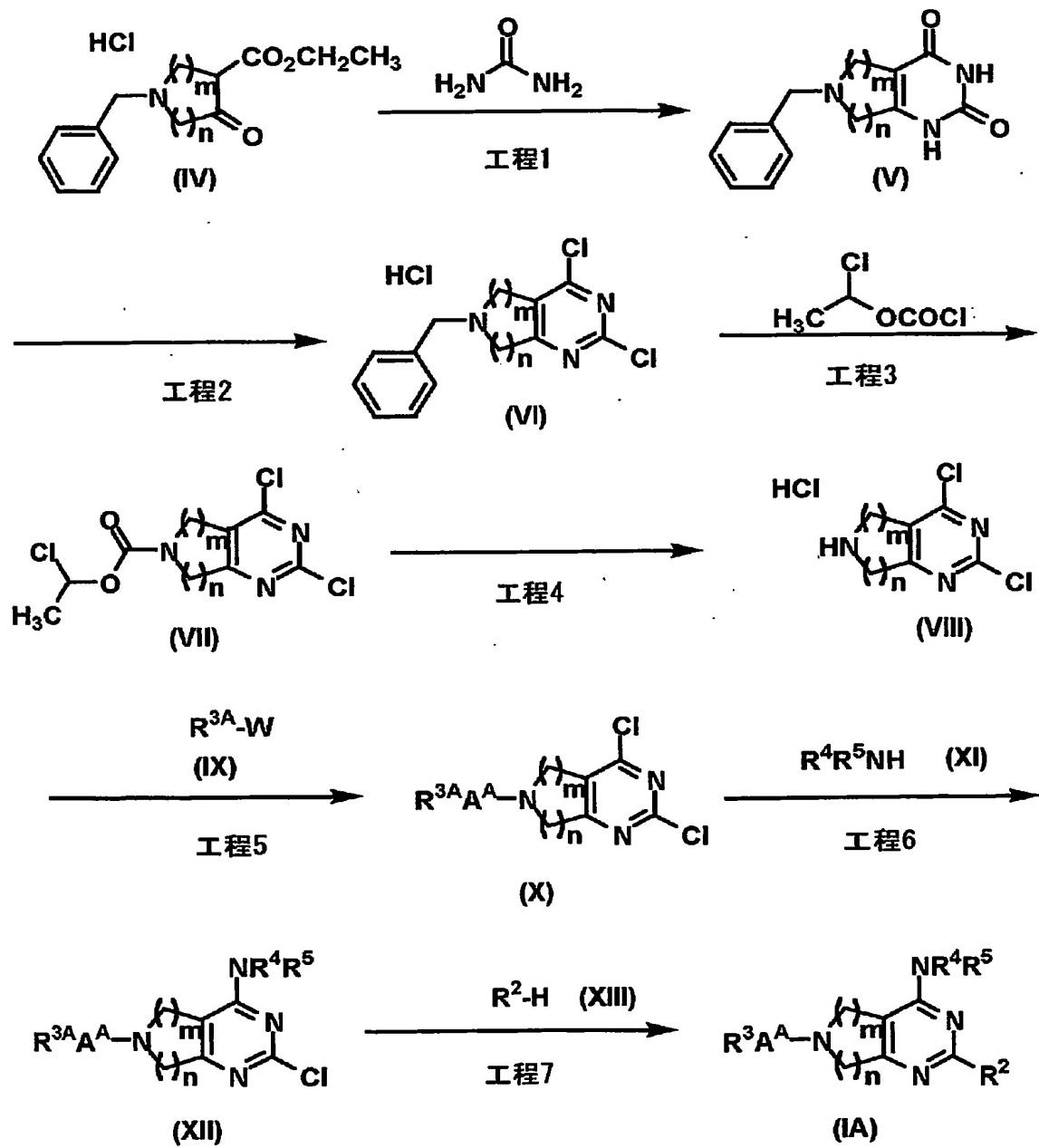
化合物(I)は、例えば以下に示す製造法1～12によって得ることができる

## 製造法 1：

化合物 (I) のうち、AがAA<sup>A</sup>（式中、AA<sup>A</sup>は、前記Aの定義から、単結合を除いたものと同義である）である化合物 (IA) は、例えば以下に示す製造法によって得ることができる。

## 【0030】

## 【化5】



## 【0031】

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A<sup>A</sup>、mおよびnはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>3A</sup>は前記R<sup>3</sup>の定義から、水素原子を除いたものと同義であり、Wは-C(=O)Cl、-CO<sub>2</sub>CO R<sup>3A</sup>（式中、R<sup>3A</sup>は前記と同義である）、-SO<sub>2</sub>Cl、-NCO、-NCS、-OC(=O)Cl、-OCO<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>（式中、R<sup>3A</sup>は前記と同義である）、-SC(=O)Cl、-OC(=S)Clまたは-SC(=S)Clを表す]

### 【工程1】

市販品としてまたは例えばシンセティック・コミュニケーションズ（Synthetic Communications）、第22巻、1249頁（1992年）、シンセティック・コミュニケーションズ（Synthetic Communications）、第26巻、1657頁（1996年）等に記載の方法に準じて得られる化合物（IV）を、反応に不活性な溶媒中、2当量～過剰量、好ましくは3当量～4当量の塩基の存在下、1当量～過剰量、好ましくは2当量～6当量の尿素と反応させることにより、化合物（V）を得ることができる。

### 【0032】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもエタノールが好ましい。

### 【0033】

塩基としては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の各種アルカリまたはアルカリ土類金属アルコキシド等があげられ、好ましくはナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドが用いられる。

反応は室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは50℃～100℃の間の温度で行われ、通常1時間～60時間で終了する。

### 【工程2】

工程1で得られる化合物（V）を、反応に不活性な溶媒中または無溶媒で、過剰量の塩素化剤と反応させることにより、化合物（VI）を得ることができる。

## 【0034】

塩素化剤としては、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン等が用いられる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えば1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができる。

## 【0035】

反応は0℃から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは50℃～110℃の間の温度で行われ、通常1時間～24時間で終了する。

## 〔工程3〕

工程2で得られる化合物(VI)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～10当量の塩基の存在下または非存在下、1当量～6当量、好ましくは2当量～4当量のクロロ蟻酸=1-クロロエチルと反応させることにより、化合物(VII)を得ることができる。

## 【0036】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えば1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でも1, 2-ジクロロエタンが好ましい。

## 【0037】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が用いられる。

反応は室温～120℃の間の温度、好ましくは50～100℃の間の温度で行われ、通常1時間から48時間で終了する。

## 〔工程4〕

工程3で得られる化合物(VII)を、アルコールで処理することにより、化合

物（VIII）を得ることができる。

### 【0038】

アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール等が用いられ、通常、これらは溶媒を兼ねて用いられる。

反応は室温から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは50℃から溶媒の沸点の間の温度で行われ、通常10分間～10時間で終了する。

### 〔工程5〕

工程4で得られる化合物（VIII）を、反応に不活性な溶媒中、1当量～10当量、好ましくは1当量～4当量の塩基の存在下、1当量～5当量、好ましくは1当量～2当量のR<sup>3A</sup>-W（式中、R<sup>3A</sup>およびWはそれぞれ前記と同義である：化合物（IX））と反応させることにより、化合物（X）を得ることができる。

### 【0039】

化合物（IX）は、市販品としてまたは例えばコンプリヘンシブ・オーガニック・トランسفォーメーションズ第二版（Comprehensive Organic Transformations, second edition）、ラロック（R. C. Larock）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1999年）等に記載の方法に準じて得られる。

### 【0040】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン（DBU）、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-アブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等が用いられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

### 【0041】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

#### 【0042】

反応は0℃～100℃の間の温度、好ましくは室温～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～1週間で終了する。

#### 〔工程6〕

工程5で得られる化合物(X)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の塩基の存在下または非存在下、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～3当量のR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>NH(式中、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれ前記と同義である：化合物(XI))と反応させることにより、化合物(XII)を得ることができる。

#### 【0043】

化合物(XI)は、市販品としてまたは例えばコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法に準じて得られる。

#### 【0044】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等を単独でまたはそれら

を混合して用いることができ、中でもテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

#### 【0045】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の無機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン、ポリビニルピリジン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等が用いられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

#### 【0046】

反応は0℃～100℃の間の温度、好ましくは室温～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

#### 〔工程7〕

工程6で得られる化合物(XII)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の塩基の存在下または非存在下、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～3当量の化合物(XIII)と反応させることにより、化合物(IA)を得ることができる。

#### 【0047】

化合物(XIII)は、市販品としてまたは例えばコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法に準じて得られる。

#### 【0048】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢

酸エチル、アセトニトリル、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジオキサン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

#### 【0049】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の無機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン、ポリビニルピリジン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等が用いられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

#### 【0050】

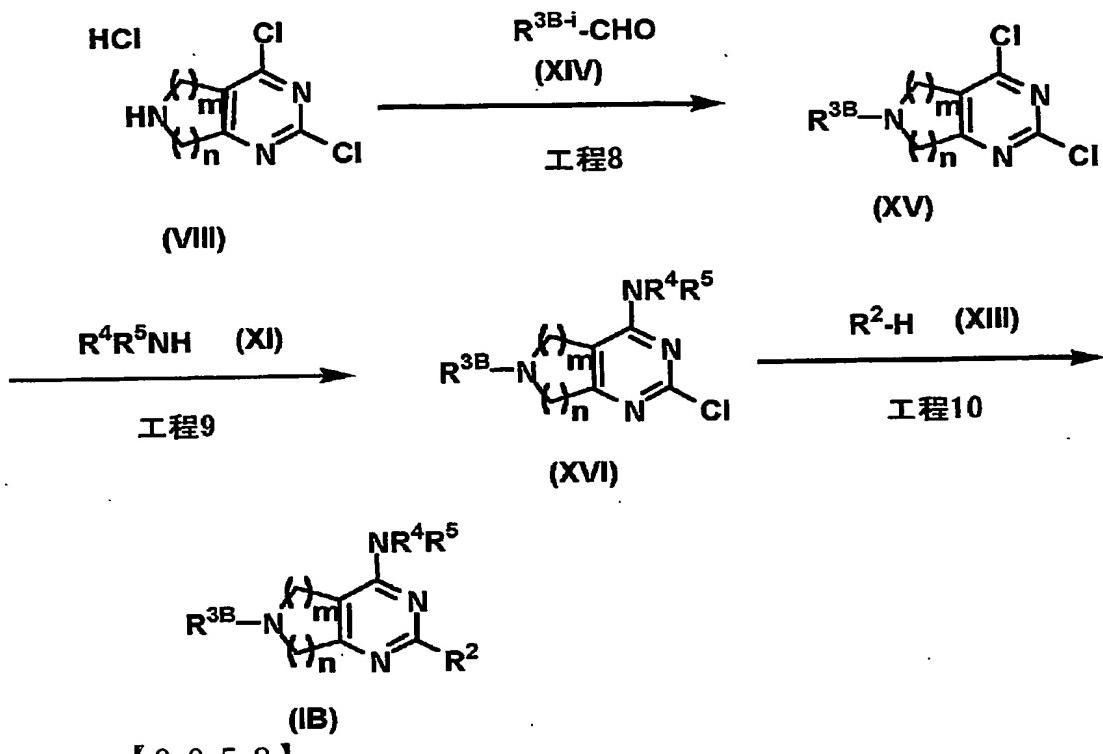
反応は室温から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは50℃～100℃の間の温度で行われ、通常1時間～1週間で終了する。

製造法2：

化合物(I)のうち、Aが単結合であり、かつR<sup>3</sup>がR<sup>3</sup>B（式中、R<sup>3</sup>Bは前記R<sup>3</sup>の定義のうち、それぞれ結合部位に-CH<sub>2</sub>-を有する置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す）である化合物(II)は、例えば以下に示す製造法によって得ることができる。

#### 【0051】

## 【化6】



## 【0052】

(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{m}$ および $\text{n}$ はそれぞれ前記と同義であり、 $\text{R}^{3\text{B}-i}$ は前記 $\text{R}^{3\text{B}}$ から末端の $-\text{CH}_2-$ を除いたものと同義である)

## 【工程8】

製造法1の工程4で得られる化合物(VIII)に、反応に不活性な溶媒中、1当量～10当量の還元剤の存在下、1当量～3当量の化合物(XIV)を反応させることにより、化合物(XV)を得ることができる。

## 【0053】

還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、固相に担持された水素化ホウ素等が用いられる。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、

酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でも1,2-ジクロロエタンが好ましい。

### 【0054】

反応は0℃～100℃の間の温度、好ましくは室温～50℃の間の温度で行われ、通常10分間～72時間で終了する。

### 〔工程9〕

製造法1の工程6に示した方法と同様にして、工程8で得られる化合物(XV)を、化合物(XI)と反応させることにより、化合物(XVI)を得ることができる。好ましい反応条件および化合物(XI)の入手方法は、製造法1の工程6に示したものと同様である。

### 〔工程10〕

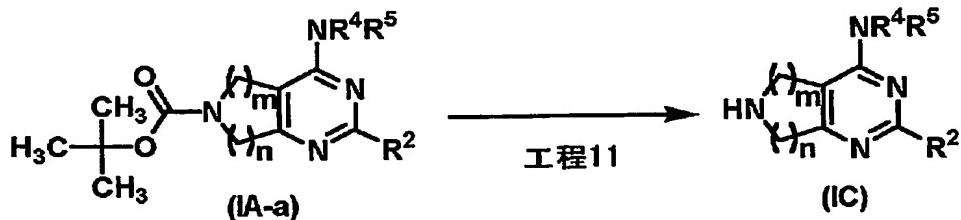
製造法1の工程7に示した方法と同様にして、工程9で得られる化合物(XVI)を、化合物(XIII)と反応させることにより、化合物(IV)を得ることができる。好ましい反応条件および化合物(XIII)の入手方法は、製造法1の工程7に示したものと同様である。

### 製造法3：

化合物(I)のうち、Aが単結合であり、かつR<sup>3</sup>が水素原子である化合物(IC)は、例えば化合物(IA)のうち、R<sup>3</sup>がtert-ブチルであり、かつAが-OC(=O)-である化合物(IA-a)より、以下に示す製造法によって得ることができる。

### 【0055】

#### 【化7】



### 【0056】

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、mおよびnはそれぞれ前記と同義である)

### 〔工程11〕

製造法1で得られる化合物（IA-a）を、溶媒中または無溶媒で、過剰量の酸で処理することにより、化合物（IC）を得ることができる。

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等のカルボン酸、塩酸等の鉱酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のスルホン酸等を用いることができ、中でもトリフルオロ酢酸または塩酸が好ましい。

### 【0057】

溶媒は特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、蟻酸、酢酸等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

### 【0058】

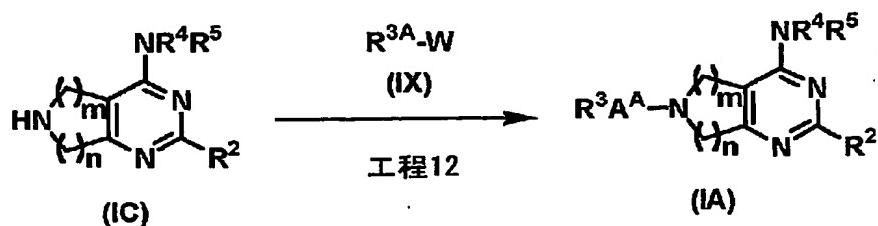
反応は0℃～100℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常10分間～24時間で終了する。

### 製造法4：

製造法1で得られる化合物（IA）は、製造法3で得られる化合物（IC）から以下に示す製造法によっても得ることができる。

### 【0059】

#### 【化8】



### 【0060】

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A<sup>A</sup>、W、mおよびnはそれぞれ前記と同義である)

#### 〔工程12〕

製造法1の工程5に示した方法と同様にして、製造法3の工程11で得られる

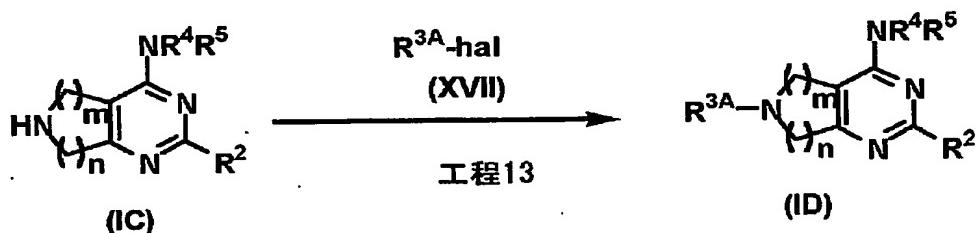
化合物 (IC) を、化合物 (IX) と反応させることにより、化合物 (IA) を得ることができる。好ましい反応条件および化合物 (IX) の入手方法は、製造法 1 の工程 5 に示したものと同様である。

製造法 5 :

化合物（I）のうち、Aが単結合であり、かつ $R^3$ が $R^3A$ （式中、 $R^3A$ は前記と同義である）である化合物（ID）は、製造法3の工程11で得られる化合物（IC）から、以下に示す製造法によって得ることができる。

(0061)

〔化9〕



〔0062〕

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、mおよびnはそれぞれ前記と同義であり、halはハロゲン（該ハロゲンは前記ハロゲン(d)と同義である）を表す]

[工程 13]

製造法3の工程11で得られる化合物（IC）を、反応に不活性な溶媒中、1当量～過剰量、好ましくは1当量～5当量の塩基の存在下、1当量～過剰量、好ましくは1当量～5当量の化合物（XVII）と反応させることにより、化合物（ID）を得ることができる。

[0063]

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトン、ピリジン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドが好

ましい。

### 【0064】

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブロトキシド、ナトリウムtert-ブロトキシド、ナトリウムメトキシド等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU等の有機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等が用いられ、中でも炭酸カリウムが好ましい。

### 【0065】

反応温度と所要時間は化合物(XVII)の反応性等に応じて異なるが、反応は通常0℃から溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温～120℃の間の温度で行われ、10分間～100時間で終了する。

また、R<sub>3</sub>AがR<sub>3</sub>Aの定義中、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である場合には、触媒量の金属錯体を共存させ反応を促進させることもできる。

### 【0066】

金属錯体としては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)二パラジウム(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)等の0価パラジウム錯体、トリフェニルホスфин、トリプチルホスфин、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)等の配位子存在下に酢酸パラジウム(II)(Pd(OAc)<sub>2</sub>)等の2価パラジウム錯体を用いることができる。

### 【0067】

この場合、用いられる溶媒および塩基は上記と同様であるが、溶媒としては、中でもトルエン、キシレンまたはジメチルホルムアミドが好ましく、塩基としては、中でもカリウムtert-ブロトキシド、ナトリウムtert-ブロトキシドまたはリン酸カリウムが好ましい。

反応は室温～150℃の間の温度、好ましくは50℃～120℃の間の温度で行われ、通常1時間～100時間で終了する。

## 製造法6：

化合物(I)のうち、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>中に置換基としてカルボキシを有する化合物(IF)（該カルボキシの置換位置および置換数は特に制限されないが、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>における各基の定義に従う）は、製造法1に示した方法に加え、製造法1、製造法2、製造法3または製造法4に記載の方法に準じて得られる化合物(I)のうち、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>中のそれぞれ対応する部位に置換基として低級アルコキシカルボニル（該低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は前記低級アルキル(i)と同義であり、該低級アルコキシカルボニルの置換位置および置換数は対応するカルボキシと同じであり、置換数が2以上の場合には低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は同一でも異なっていてもよい）を有する化合物(IE)から、以下に示す方法により得ることができる。

## 【工程14】

製造法1、製造法2または製造法4で得られる化合物(IE)を、プロトン性溶媒中、化合物(IE)に対してR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>中の低級アルコキシカルボニルの置換数×1当量～過剰量の塩基で処理することにより、化合物(IF)を得ることができること。

## 【0068】

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、アンバーリストA-21（ローヌアンドハース社製）、AG1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン等を用いることができ、中でも水酸化ナトリウムまたはAG 1-X8が好ましい。

## 【0069】

プロトン性溶媒の種類は特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピリアルコール、n-ブタノール、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができる。

反応は0℃～100℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常10分間～72時間で終了する。

## 【0070】

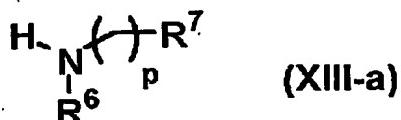
また、化合物(IE)のうち、特に対応する低級アルコキシカルボニルがtert-ブトキシカルボニルである場合には、上記の条件に代え、製造法3の工程11に示した方法と同様にして、化合物(IF)を得ることができる。なお、化合物(IE)における対応する低級アルコキシカルボニルが2個以上であり、かつ異なる場合には、適宜上記2法を組み合わせて反応を実施することも可能である。

## 製造法7：

工程7または工程10で使用するR<sup>2</sup>-H(化合物(XIII))のうち、

## 【0071】

## 【化10】

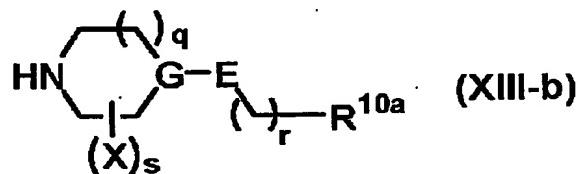


## 【0072】

(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびpはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(XIII-a)および

## 【0073】

## 【化11】

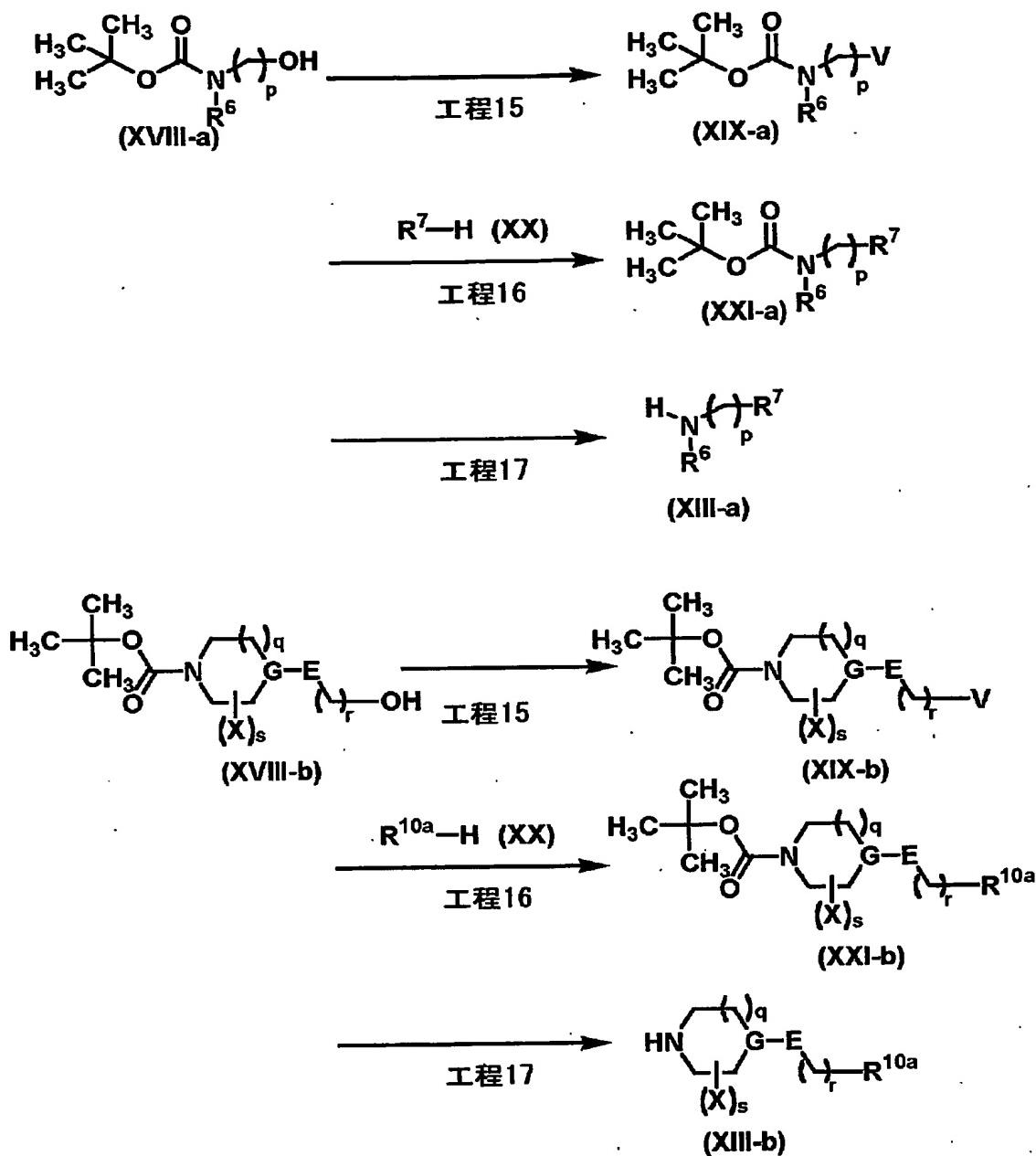


## 【0074】

(式中、R<sup>10a</sup>は前記R<sup>7</sup>と同義であり、q、r、s、G、EおよびXはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(XIII-b)は、市販品として、またはコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法に準じて得ることができるが、例えば以下に示す方法によっても得ることができる。

## 【0075】

## 【化12】



## 【0076】

式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10a</sup>、p、q、r、s、G、EおよびXはそれぞれ前記と同義であり、Vは低級アルキルスルホニルオキシ（該低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分は前記低級アルキル(i)と同義である）、置換または非置換のアリールスルホニルオキシ〔該アリールスルホニルオキシのアリール部分は前記アリール(v)と同義であり、置換アリールスルホニルオキシの置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3のハロゲン（該ハロゲンは前記ハロゲン(d)と

同義である）、低級アルキル（該低級アルキルは前記低級アルキル(i)と同義である）等があげられる] またはハロゲン（該ハロゲンは前記ハロゲン(d)と同義である）を表す】

### 【工程15】

化合物(XVIII-a) または化合物(XVIII-b) を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～3当量の塩基の存在下、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量のスルホン酸ハロゲン化物と反応させることにより、それぞれ化合物(XIX-a) または化合物(XIX-b) を得ることができる。

### 【0077】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

### 【0078】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、アンバーリストA-21(ロームアンドハース社製)、AG1-X8(バイオラッド社製)等の塩基性アニオン交換レジン、ポリビニルピリジン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等が用いられ、中でもトリエチルアミンが好ましい。

### 【0079】

スルホン酸ハロゲン化物としては、例えばメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が用いられ、中でもメタンスルホニルクロリドが好ましい。

反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

### 【0080】

化合物(XVIII-a)および化合物(XVIII-b)は、市販品として、またはコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法に準じて得ることができる。

### [工程16]

工程15で得られる化合物(XIX-a)または化合物(XIX-b)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の塩基の存在下または非存在下、1当量～10当量、好ましくは2当量～5当量の化合物(XX)と反応させることにより、それぞれ化合物(XXI-a)または化合物(XXI-b)を得ることができる。

### 【0081】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいざれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ピリジン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもテトラヒドロフラン、クロロホルムまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

### 【0082】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン等の有機塩基、炭酸カリウ

ム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG1-X8（バイオラッド社製）等の塩基性アニオン交換レジン、ポリビニルピリジン、モルホリノメチルポリスチレン等の固相に担持された塩基等が用いられ、中でもポリビニルピリジンが好ましい。

#### 【0083】

反応は室温～200℃の間の温度、好ましくは50℃～100℃の間の温度において行われ、通常1時間～100時間で終了する。

#### 〔工程17〕

工程16で得られる化合物(XXI-a)または化合物(XXI-b)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の酸で処理することにより、それぞれ化合物(XIII-a)または化合物(XIII-b)を得ることができる。

#### 【0084】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

#### 【0085】

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等のカルボン酸、塩酸等の鉱酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のスルホン酸等を用いることができ、中でもトリフルオロ酢酸または塩酸が好ましい。

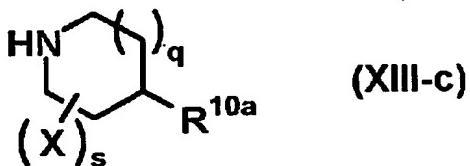
反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間程度で終了する。

#### 製造法8：

工程7または工程10で使用する化合物(XIII)のうち、

【0086】

【化13】

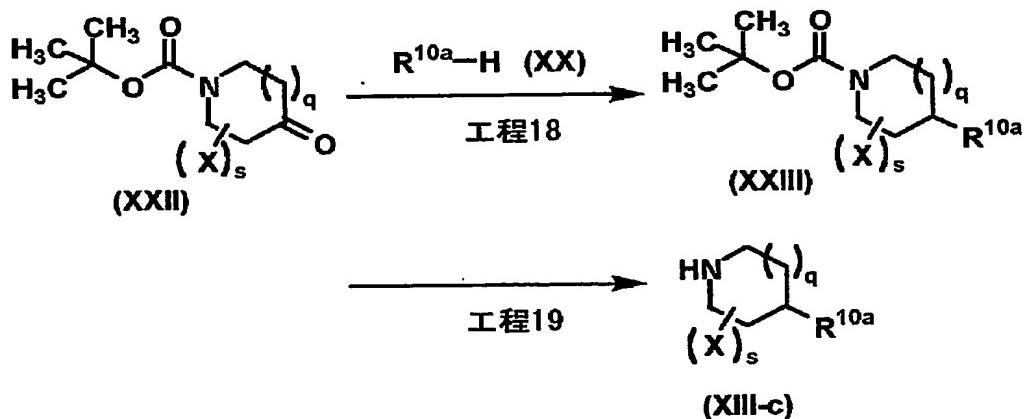


【0087】

(式中、q、s、XおよびR<sup>10a</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(XIII-c)は、製造法7に記載の方法、またはジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、55巻、8号、2552頁(1990年)等に記載の方法に準じて得ることができるが、例えば以下に示す方法によっても得ることができる。

【0088】

【化14】



【0089】

(式中、q、s、XおよびR<sup>10a</sup>はそれぞれ前記と同義である)

〔工程18〕

市販品として、またはジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランサクションズ I (Journal of Chemical Society Perkin Transactions I)、641頁(1990年)等に記載の方法に準じて得られる化合物(XXII)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～10当量の還元剤の存在下、および1当量～10当量のルイス酸の存在下または非存在下、1当量～10当量の化合物(XX)と反応させることにより、化合物(XXIII)を得ることができる。

## 【0090】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロエタンが好ましい。

## 【0091】

還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等、またはそれらが固相に担持されたもの等を用いることができ、中でもトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

ルイス酸としては、例えばチタンテトライソプロポキシド、チタンテトラクロリド、ボロントリフルオリド等を用いることができ、中でもチタンテトライソプロポキシドが好ましい。

## 【0092】

反応は0℃～100℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

## 〔工程19〕

工程18で得られる化合物(XXIII)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の酸で処理することにより、化合物(XIII-c)を得ることができる。

## 【0093】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロエタンが好ましい。

トリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

### 【0094】

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等のカルボン酸、塩酸等の鉱酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のスルホン酸等を用いることができ、中でもトリフルオロ酢酸または塩酸が好ましい。

反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

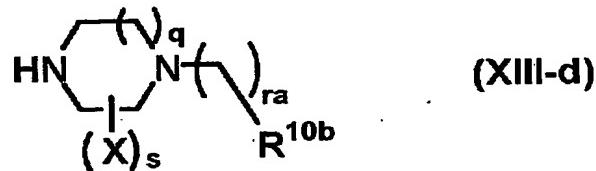
されることはない。

### 製造法9：

工程7または工程10で使用する化合物(XIII)のうち、

### 【0095】

#### 【化15】

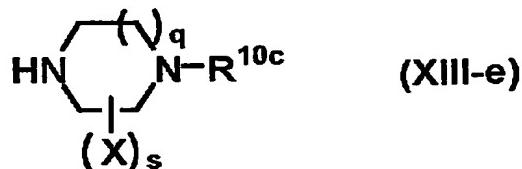


### 【0096】

(式中、q、sおよびXはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>10b</sup>は前記R<sup>10</sup>の定義のうち、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表し、raは1～4の整数を表す)で表される化合物(XIII-d)および

### 【0097】

#### 【化16】

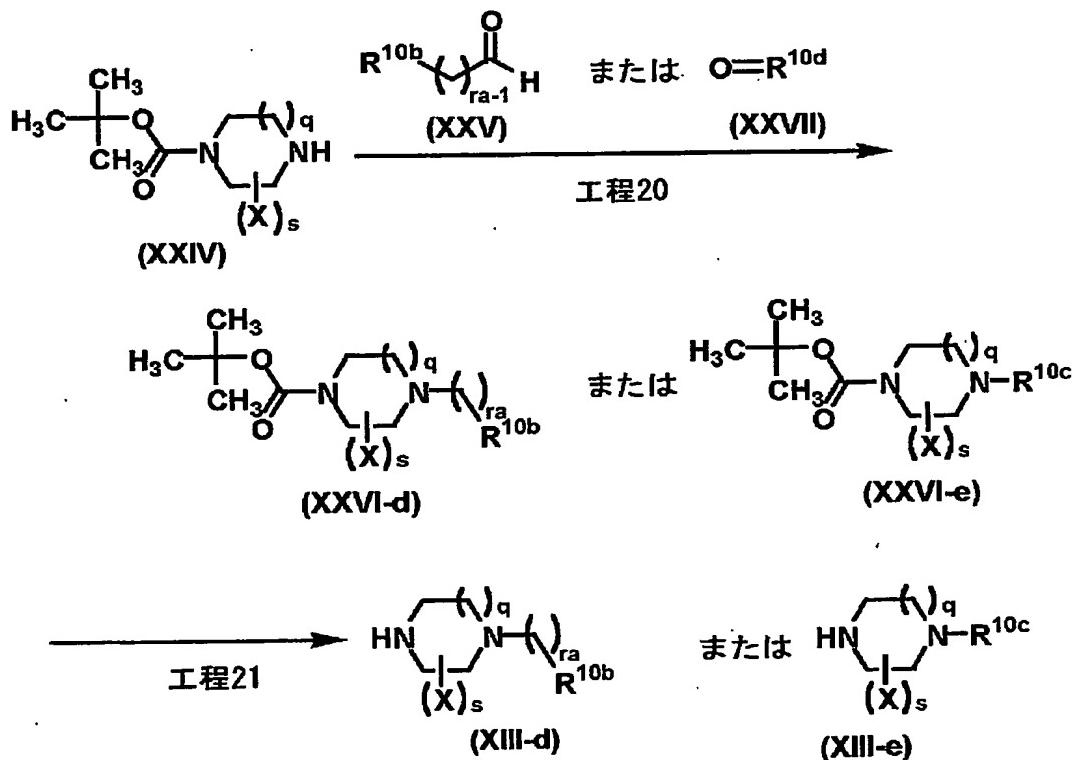


## 【0098】

(式中、q、sおよびXはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>10c</sup>は前記R<sup>10</sup>の定義のうち、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す)で表される化合物(XIII-e)は、市販品として、またはComprehensive Organic Transformations, second edition (R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) 等に記載の方法に準じて得ることができるが、例えば以下に示す方法によっても得ることができる。

## 【0099】

## 【化17】



## 【0100】

(式中、q、s、ra、X、R<sup>10b</sup>およびR<sup>10c</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>10d</sup>は前記R<sup>10c</sup>の定義におけるそれぞれのアルキレン部分から結合部の炭素原子上の水素

原子を一つ除いたものと同義である)

### 【工程20】

化合物(XXIV)を、反応に不活性な溶媒中、1当量～10当量の還元剤の存在下、1当量～5当量の化合物(XXV)または化合物(XXVII)と反応させることにより、それぞれ化合物(XXVI-d)または化合物(XXVI-e)を得ることができる。

#### 【0101】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロエタンが好ましい。

#### 【0102】

還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等、またはそれらが固相に担持されたもの等を用いることができ、中でもトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

反応は0℃～100℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

#### 【0103】

化合物(XXIV)は、市販品として、またはコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載の方法に準じて得ることができる。

### 【工程21】

工程20で得られる化合物(XXVI-d)または化合物(XXVI-e)を、反応に不活

性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の酸で処理することにより、それぞれ化合物(XIII-d)または化合物(XIII-d')を得ることができる。

#### 【0104】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性のものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を単独でまたはこれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

#### 【0105】

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等のカルボン酸、塩酸等の鉱酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のスルホン酸等を用いることができ、中でもトリフルオロ酢酸または塩酸が好ましい。

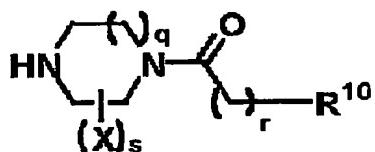
反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

製造法10：

工程7または工程10で使用する化合物(XIII)のうち、

#### 【0106】

#### 【化18】



#### 【0107】

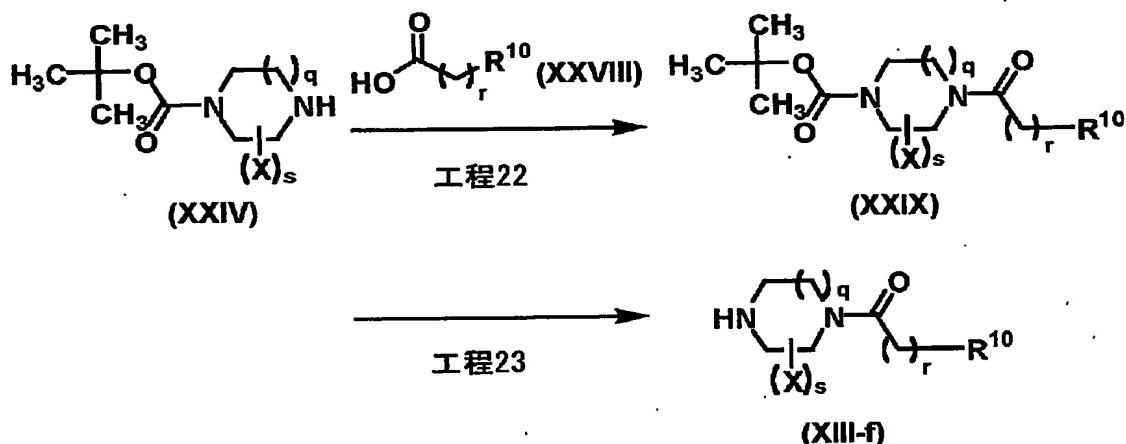
(式中、q、r、s、XおよびR<sup>10</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(XIII-f)は、市販品として、またはコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)に記載の方法に

準じて得ることができるが、例えば以下に示す方法によっても得ができる

。

### 【0108】

#### 【化19】



### 【0109】

(式中、q、r、s、XおよびR<sup>10</sup>はそれぞれ前記と同義である)

#### 【工程22】

化合物 (XXIV) を、反応に不活性な溶媒中、1~10当量の縮合剤の存在下、1~5当量の化合物 (XXVIII) と反応させることにより、化合物 (XXIX) を得ることができる。

#### 【0110】

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはその塩酸塩、ポリスチレンに担持されたN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ポリスチレンに担持されたN-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、ジフェニルホスホリルアジド等を用いることができ、中でもN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドもしくはその塩酸塩、またはポリスチレンに担持されたN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドが好ましい。

## 【0111】

この反応は、適宜1～5当量の添加剤の共存下に行われ、添加剤としては、例えばN-ヒドロキシ琥珀酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン等を用いることができ、中でも1-ヒドロキシベンゾトリアゾールが好ましい。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいざれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもクロロホルム、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒が好ましい。

## 【0112】

反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは室温～80℃の間の温度で行われ、通常1～120時間で終了する。

化合物 (XXVIII) は、市販品として、またはコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition) 、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) 等に記載の方法に準じて得ることができる。

## 〔工程23〕

工程22で得られる化合物 (XXIX) を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の酸で処理することにより、化合物 (XIII-f)を得ることができる。

## 【0113】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいざれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジ

イソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

#### 【0114】

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等のカルボン酸、塩酸等の鉱酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のスルホン酸等を用いることができ、中でもトリフルオロ酢酸または塩酸が好ましい。

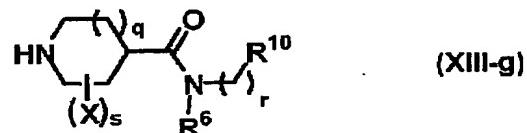
反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

製造法11：

工程7または工程10で使用する化合物(XIII)のうち、

#### 【0115】

#### 【化20】

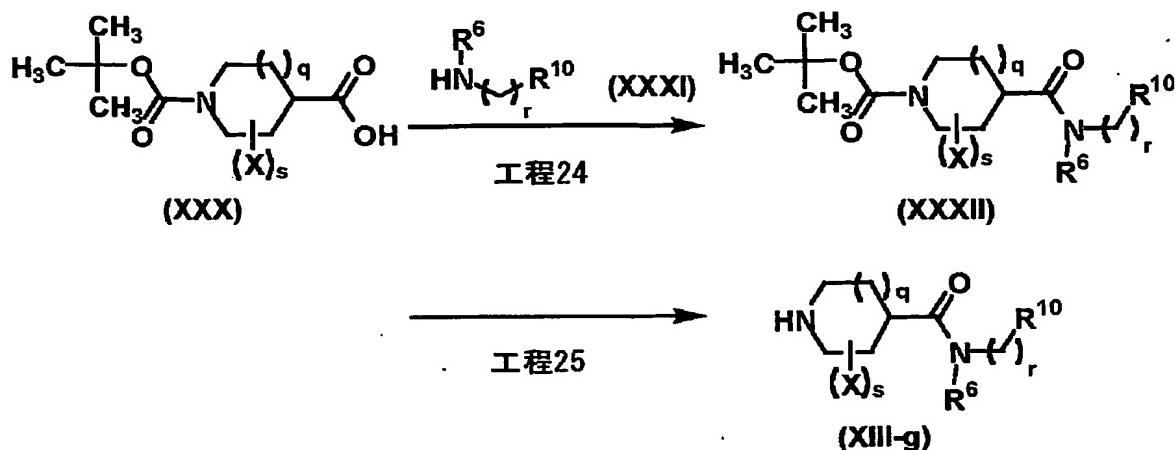


#### 【0116】

(式中、q、r、s、X、R<sup>6</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(XIII-g)は、市販品として、またはコンプリヘンシブ・オーガニック・トランسفォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) 等に記載の方法に準じて得ることができるが、例えば以下に示す方法によっても得ることができる。

#### 【0117】

## 【化21】



## 【0118】

(式中、q、r、s、X、R<sup>6</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ前記と同義である)

## 〔工程24〕

化合物 (XXX) を、反応に不活性な溶媒中、1~10当量の縮合剤の存在下、1~5当量の化合物 (XXXI) と反応させることにより、化合物 (XXXII) を得ることができる。

## 【0119】

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはその塩酸塩、ポリスチレンに担持されたN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ポリスチレンに担持されたN-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、ジフェニルホスホリルアジド等を用いることができ、中でもN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドもしくはその塩酸塩、またはポリスチレンに担持されたN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドが好ましい。

## 【0120】

この反応は適宜1~5当量の添加剤の共存下で行われ、添加剤としては、例えばN-ヒドロキシ琥珀酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロ

キシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン等を用いることができ、中でも1-ヒドロキシベンゾトリアゾールが好ましい。

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもクロロホルム、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒が好ましい。

### 【0121】

反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは室温～80℃の間の温度で行われ、通常1～120時間で終了する。

化合物 (XXX) および化合物 (XXXI) は、それぞれ市販品として、またはコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン (T.W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) 等に記載の方法に準じて得ることができる。

### 〔工程25〕

工程24で得られる化合物 (XXXII) を、反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の酸で処理することにより、化合物 (XIII-g)を得ることができる。

### 【0122】

反応に不活性な溶媒は、反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジ

メチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、水等を単独でまたはそれらを混合して用いることができ、中でもジクロロメタンが好ましい。

### 【0123】

酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等のカルボン酸、塩酸等の鉱酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のスルホン酸等を用いることができ、中でもトリフルオロ酢酸または塩酸が好ましい。

反応は0℃～150℃の間の温度、好ましくは0℃～50℃の間の温度で行われ、通常1時間～48時間で終了する。

### 製造法12：

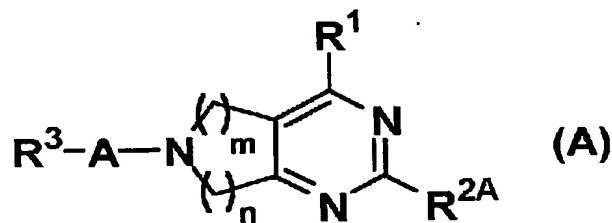
製造法1～6で得られる化合物（IA）～化合物（IF）として、またはそれらの製造法に準じて得られる化合物から、さらに上記の製造法7～11に記載の化合物（VIIIa）～化合物（VIIIg）およびそれらの中間体の製造法に準じて、R<sup>2</sup>における官能基変換を行うことによっても、目的とする化合物（I）を得ることができる。

### 【0124】

例えば製造法7～11の工程15および16、18、20、22、24等と同様にして、

### 【0125】

### 【化22】

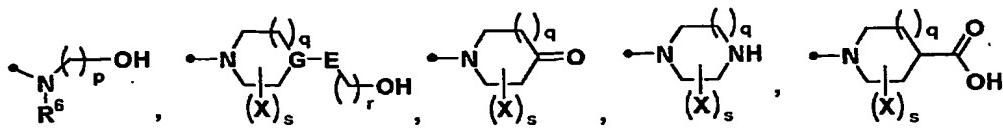


### 【0126】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、A、nおよびmはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>2A</sup>は

### 【0127】

## 【化23】

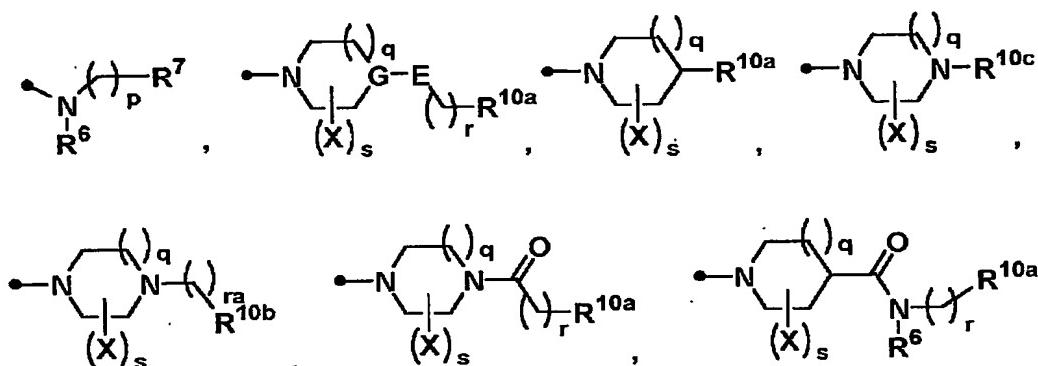


【0128】

(式中、R<sup>6</sup>、X、p、q、rおよびsはそれぞれ前記と同義である) 等を表す] で表される化合物 (A) から、化合物 (I) のうちR<sup>2</sup>が

【0129】

## 【化24】



【0130】

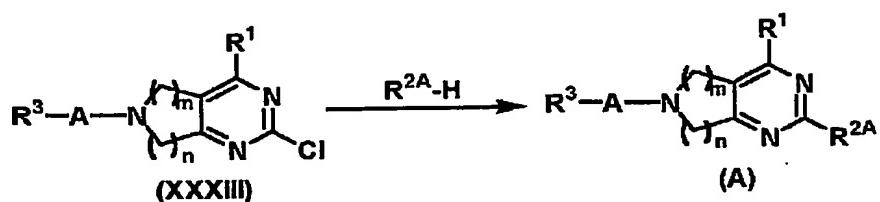
(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>10c</sup>、X、p、q、r、raおよびsはそれぞれ前記と同義である) である化合物を得ることができる。

なお、製造法12で使用する化合物 (A) は、製造法1～6に記載の化合物 (I A) ～化合物 (IF) として、またはそれらの製造法に準じて得られる。

例えば、化合物 (A) は、製造法1の工程6または製造法2の工程9に記載の方法に準じて得られる化合物 (XXXIII) とR<sup>2A</sup>-H (式中、R<sup>2A</sup>は前記と同義である) から、製造法1の工程7に記載の方法に準じて得られる。

【0131】

## 【化25】



【0132】

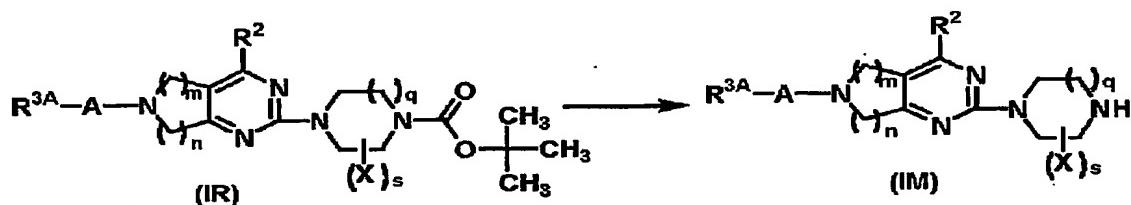
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ はそれぞれ前記と同義である)

好ましい反応条件およびR<sub>2</sub>A-Hの入手方法は、それぞれ製造法1の工程7に示した条件および化合物(XIII)の入手方法と同様である。

また、例えば化合物 (I) のうちGが窒素原子であり、Eが $-C(=O)O-$ であり、 $r$ が0であり、R<sup>10</sup>がtert-ブチルである化合物 (IR) から、製造法9の工程21に記載の方法に準じて、化合物 (I) のうちGが窒素原子であり、Eが単結合であり、 $r$ が0であり、R<sup>10</sup>が水素原子である化合物 (IM) が得られる。

[0 1 3 3]

【化 2 6】



[0 1 3 4]

(式中、 $R^2$ 、 $R^{3A}$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $q$ および $s$ はそれぞれ前記と同義である)

化合物(I)および原料化合物における各官能基の変換および置換基に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版 (Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック (R. C. Larock) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年) に記載の方法] 等によっても行うことができる。

[0135]

上記の方法等を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物（I）を得ることができる。

上記製造法における中間体および生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。さらに一般的な並列合成法（コンビナトリナル・ケミストリー等）で常用される精製法、例えばベンゾイルク

ロリドポリマーバウンド、ポリ4-ビニルピリジン、ベンズアルデヒドポリマーバウンド、トリチルクロリドポリマーバウンド等のスカベンジャーレジン、例えばAG 1-X80H-レジン（バイオラッド社製）等のイオン交換レジン等の樹脂を用いた精製により行うこともできる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

#### 【0136】

上記製造法における原料化合物または中間体は、反応条件等により、例えば塩酸塩等の塩の形態で存在し得るものもあるが、そのまままたは遊離の形で使用することができる。例えばこれら原料化合物または中間体を、塩の形態で使用または取得したい場合には、原料化合物または中間体の塩が得られるときはそのまま使用または取得すればよい。原料化合物または中間体が塩の形態で得られ、原料化合物または中間体を遊離の形で使用または取得したい場合には、これらを適当な溶媒に溶解または懸濁し、例えば炭酸水素ナトリウム水溶液等の塩基等で中和することにより遊離の形へ変換できる。

#### 【0137】

化合物(I)の中には、位置異性体、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明に包含される。

化合物(I)の塩を取得したい場合には、化合物(I)の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物(I)が遊離の形で得られるときは化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

#### 【0138】

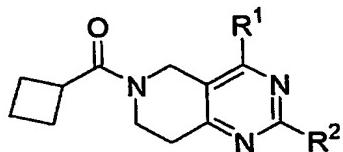
また、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明に包含される。

化合物(I)の具体例を第1表～第7表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

#### 【0139】

【表1】

第1表

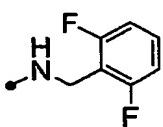
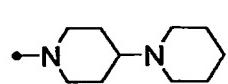
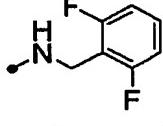
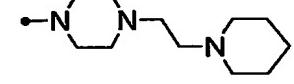
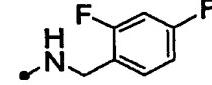
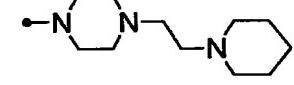
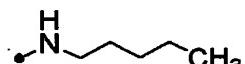
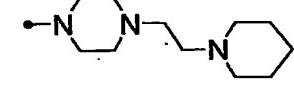


化合物番号	•R <sup>1</sup>	•R <sup>2</sup>	機器データ
1-1			MS m/z 499 (M+H) <sup>+</sup>
1-2			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
1-3			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
1-4			MS m/z 514 (M+H) <sup>+</sup>
1-5			MS m/z 554 (M+H) <sup>+</sup>
1-6			MS m/z 525 (M+H) <sup>+</sup>
1-7			MS m/z 540 (M+H) <sup>+</sup>

【0140】

【表2】

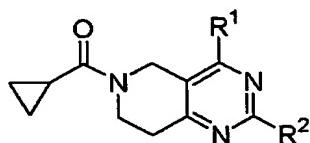
第2表

化合物番号	•-R <sup>1</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
2-1			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
2-2			MS m/z 568 (M+H) <sup>+</sup>
2-3			MS m/z 568 (M+H) <sup>+</sup>
2-4			MS m/z 512 (M+H) <sup>+</sup>

【0141】

【表3】

第3表

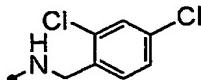
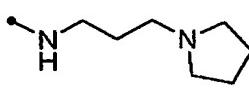
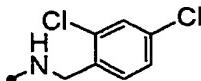
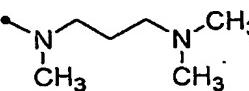
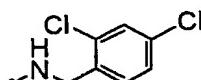
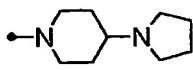
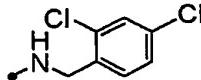
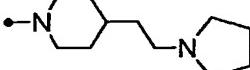
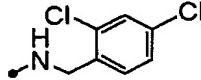
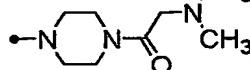
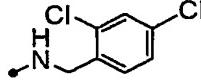
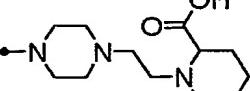
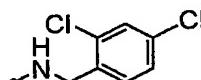
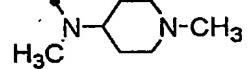


化合物番号	•-R <sup>1</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
3-1			MS m/z 540 (M+H) <sup>+</sup>
3-2			MS m/z 540 (M+H) <sup>+</sup>
3-3			MS m/z 484 (M+H) <sup>+</sup>
3-4			MS m/z 538 (M+H) <sup>+</sup>
3-5			MS m/z 556 (M+H) <sup>+</sup>
3-6			MS m/z 556 (M+H) <sup>+</sup>
3-7			MS m/z 540 (M+H) <sup>+</sup>
3-8			MS m/z 556 (M+H) <sup>+</sup>
3-9			MS m/z 556 (M+H) <sup>+</sup>
3-10			MS m/z 461 (M+H) <sup>+</sup>

【0142】

【表4】

## 第3表続き

化合物番号	•-R <sup>1</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
3-11			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
3-12			MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
3-13			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
3-14			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
3-15			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
3-16			MS m/z 616 (M+H) <sup>+</sup>
3-17			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>

【0143】

【表5】

第4表

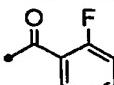
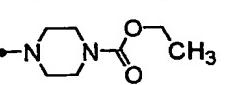
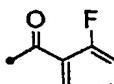
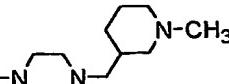
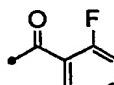
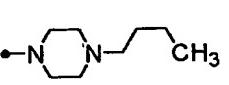
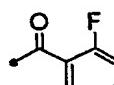
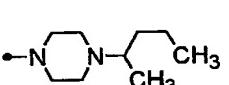
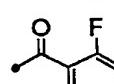
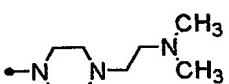
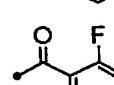
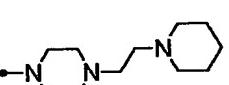
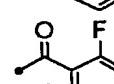
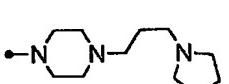
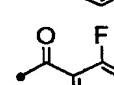
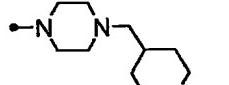
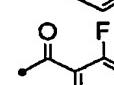
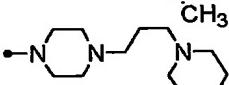
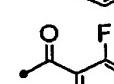
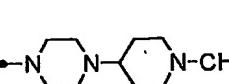
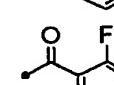
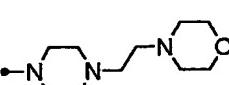
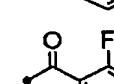
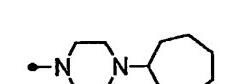


化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-1			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-2			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-3			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
4-4			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-5			MS m/z 532 (M+H) <sup>+</sup>
4-6			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-7			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-8			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-9			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-10			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-11			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-12			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>

【0144】

【表6】

第4表続き

化合物番号	$\bullet-A^A-R^{3A}$	$\bullet-R^{2A}$	機器データ
4-13			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-14			MS m/z 626 (M+H) <sup>+</sup>
4-15			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-16			MS m/z 585 (M+H) <sup>+</sup>
4-17			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-18			MS m/z 626 (M+H) <sup>+</sup>
4-19			MS m/z 626 (M+H) <sup>+</sup>
4-20			MS m/z 626 (M+H) <sup>+</sup>
4-21			MS m/z 640 (M+H) <sup>+</sup>
4-22			MS m/z 612 (M+H) <sup>+</sup>
4-23			MS m/z 628 (M+H) <sup>+</sup>
4-24			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>

【0145】

【表7】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-25			MS m/z 603 (M+H) <sup>+</sup>
4-26			MS m/z 642 (M+H) <sup>+</sup>
4-27			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-28			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
4-29			MS m/z 602 (M+H) <sup>+</sup>
4-30			MS m/z 642 (M+H) <sup>+</sup>
4-31			MS m/z 642 (M+H) <sup>+</sup>
4-32			MS m/z 642 (M+H) <sup>+</sup>
4-33			MS m/z 656 (M+H) <sup>+</sup>
4-34			MS m/z 628 (M+H) <sup>+</sup>
4-35			MS m/z 644 (M+H) <sup>+</sup>
4-36			MS m/z 627 (M+H) <sup>+</sup>

【0146】

【表8】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-37			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
4-38			MS m/z 622 (M+H) <sup>+</sup>
4-39			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
4-40			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
4-41			MS m/z 582 (M+H) <sup>+</sup>
4-42			MS m/z 622 (M+H) <sup>+</sup>
4-43			MS m/z 622 (M+H) <sup>+</sup>
4-44			MS m/z 622 (M+H) <sup>+</sup>
4-45			MS m/z 636 (M+H) <sup>+</sup>
4-46			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
4-47			MS m/z 624 (M+H) <sup>+</sup>
4-48			MS m/z 607 (M+H) <sup>+</sup>

【0147】

【表9】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-49			MS m/z 507 (M+H) <sup>+</sup>
4-50			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-51			MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
4-52			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
4-53			MS m/z 506 (M+H) <sup>+</sup>
4-54			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-55			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-56			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-57			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-58			MS m/z 532 (M+H) <sup>+</sup>
4-59			MS m/z 548 (M+H) <sup>+</sup>
4-60			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>

【0148】

【表10】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-61			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
4-62			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-63			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-64			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-65			MS m/z 534 (M+H) <sup>+</sup>
4-66			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-67			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-68			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-69			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-70			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-71			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-72			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>

【0149】

【表11】

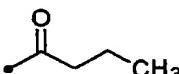
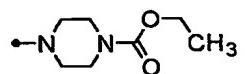
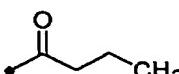
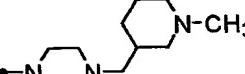
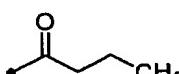
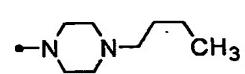
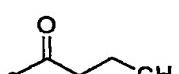
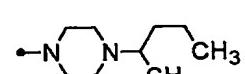
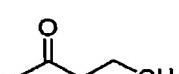
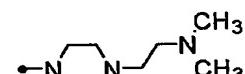
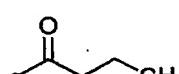
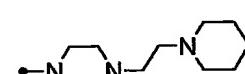
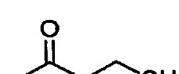
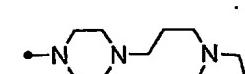
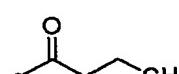
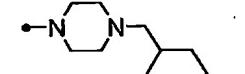
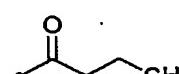
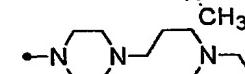
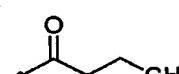
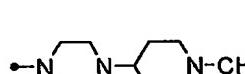
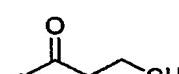
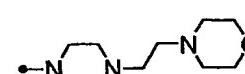
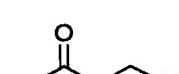
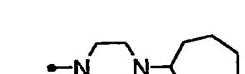
第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-73			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-74			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-75			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-76			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
4-77			MS m/z 548 (M+H) <sup>+</sup>
4-78			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-79			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-80			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-81			MS m/z 602 (M+H) <sup>+</sup>
4-82			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-83			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-84			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>

【0150】

【表12】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-85			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
4-86			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-87			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-88			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-89			MS m/z 534 (M+H) <sup>+</sup>
4-90			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-91			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-92			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-93			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-94			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-95			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-96			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>

【0151】

【表13】

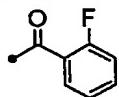
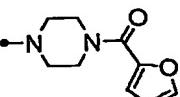
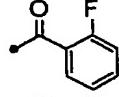
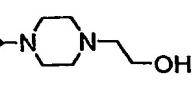
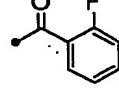
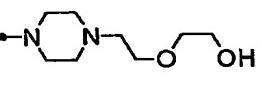
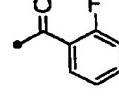
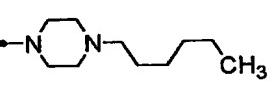
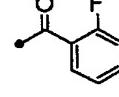
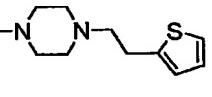
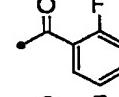
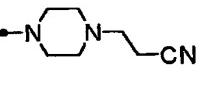
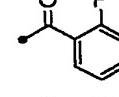
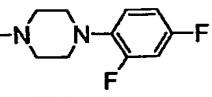
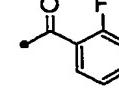
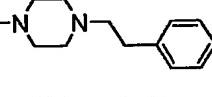
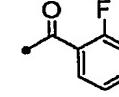
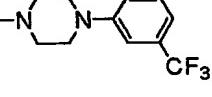
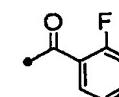
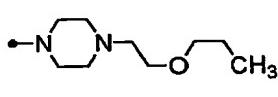
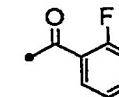
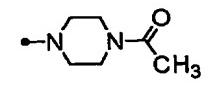
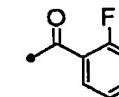
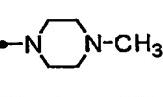
第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-97			MS m/z 555 (M+H) <sup>+</sup>
4-98			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
4-99			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-100			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-101			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-102			MS m/z 514 (M+H) <sup>+</sup>
4-103			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-104			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-105			MS m/z 605 (M+H) <sup>+</sup>
4-106			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-107			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
4-108			MS m/z 475 (M+H) <sup>+</sup>

【0152】

【表14】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-109			MS m/z 609 (M+H) <sup>+</sup>
4-110			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-111			MS m/z 603 (M+H) <sup>+</sup>
4-112			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>
4-113			MS m/z 625 (M+H) <sup>+</sup>
4-114			MS m/z 568 (M+H) <sup>+</sup>
4-115			MS m/z 627 (M+H) <sup>+</sup>
4-116			MS m/z 619 (M+H) <sup>+</sup>
4-117			MS m/z 659 (M+H) <sup>+</sup>
4-118			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-119			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-120			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>

【0153】

【表15】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-121			MS m/z 625 (M+H) <sup>+</sup>
4-122			MS m/z 575 (M+H) <sup>+</sup>
4-123			MS m/z 619 (M+H) <sup>+</sup>
4-124			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
4-125			MS m/z 641 (M+H) <sup>+</sup>
4-126			MS m/z 584 (M+H) <sup>+</sup>
4-127			MS m/z 643 (M+H) <sup>+</sup>
4-128			MS m/z 635 (M+H) <sup>+</sup>
4-129			MS m/z 675 (M+H) <sup>+</sup>
4-130			MS m/z 603 (M+H) <sup>+</sup>
4-131			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-132			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>

【0154】

【表16】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-133			MS m/z 605 (M+H) <sup>+</sup>
4-134			MS m/z 555 (M+H) <sup>+</sup>
4-135			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>
4-136			MS m/z 595 (M+H) <sup>+</sup>
4-137			MS m/z 621 (M+H) <sup>+</sup>
4-138			MS m/z 564 (M+H) <sup>+</sup>
4-139			MS m/z 623 (M+H) <sup>+</sup>
4-140			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
4-141			MS m/z 655 (M+H) <sup>+</sup>
4-142			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
4-143			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
4-144			MS m/z 525 (M+H) <sup>+</sup>

【0155】

【表17】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-145			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
4-146			MS m/z 479 (M+H) <sup>+</sup>
4-147			MS m/z 523 (M+H) <sup>+</sup>
4-148			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-149			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-150			MS m/z 488 (M+H) <sup>+</sup>
4-151			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
4-152			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
4-153			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
4-154			MS m/z 507 (M+H) <sup>+</sup>
4-155			MS m/z 477 (M+H) <sup>+</sup>
4-156			MS m/z 449(M+H) <sup>+</sup>

【0156】

【表18】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-157			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-158			MS m/z 507 (M+H) <sup>+</sup>
4-159			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
4-160			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
4-161			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-162			MS m/z 516 (M+H) <sup>+</sup>
4-163			MS m/z 575 (M+H) <sup>+</sup>
4-164			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
4-165			MS m/z 607 (M+H) <sup>+</sup>
4-166			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
4-167			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
4-168			MS m/z 477 (M+H) <sup>+</sup>

【0157】

【表19】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-169			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-170			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
4-171			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-172			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
4-173			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-174			MS m/z 530 (M+H) <sup>+</sup>
4-175			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
4-176			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
4-177			MS m/z 621 (M+H) <sup>+</sup>
4-178			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-179			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-180			MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>

【0158】

【表20】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-181			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-182			MS m/z 507 (M+H) <sup>+</sup>
4-183			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
4-184			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
4-185			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-186			MS m/z 516 (M+H) <sup>+</sup>
4-187			MS m/z 575 (M+H) <sup>+</sup>
4-188			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
4-189			MS m/z 607 (M+H) <sup>+</sup>
4-190			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
4-191			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
4-192			MS m/z 477 (M+H) <sup>+</sup>

【0159】

【表21】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-193			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-194			MS m/z 552 (M+H) <sup>+</sup>
4-195			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
4-196			MS m/z 598 (M+H) <sup>+</sup>
4-197			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
4-198			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-199			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-200			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-201			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-202			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
4-203			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-204			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>

【0160】

【表22】

第4表続き

化合物番号	•A-R <sup>3</sup>	•R <sup>2</sup>	機器データ
4-205			MS m/z 626 (M+H) <sup>+</sup>
4-206			MS m/z 606 (M+H) <sup>+</sup>
4-207			MS m/z 593 (M+H) <sup>+</sup>
4-208			MS m/z 652 (M+H) <sup>+</sup>
4-209			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
4-210			MS m/z 625 (M+H) <sup>+</sup>
4-211			MS m/z 628 (M+H) <sup>+</sup>
4-212			MS m/z 614 (M+H) <sup>+</sup>
4-213			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
4-214			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
4-215			MS m/z 642 (M+H) <sup>+</sup>
4-216			MS m/z 642 (M+H) <sup>+</sup>

【0161】

【表23】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-217			MS m/z 642 (M+H) <sup>+</sup>
4-218			MS m/z 622 (M+H) <sup>+</sup>
4-219			MS m/z 609 (M+H) <sup>+</sup>
4-220			MS m/z 668 (M+H) <sup>+</sup>
4-221			MS m/z 649 (M+H) <sup>+</sup>
4-222			MS m/z 641 (M+H) <sup>+</sup>
4-223			MS m/z 644 (M+H) <sup>+</sup>
4-224			MS m/z 630 (M+H) <sup>+</sup>
4-225			MS m/z 627 (M+H) <sup>+</sup>
4-226			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>
4-227			MS m/z 658 (M+H) <sup>+</sup>
4-228			MS m/z 658 (M+H) <sup>+</sup>

【0162】

【表24】

第4表続き

化合物番号	←A-R <sup>3</sup>	←R <sup>2</sup>	機器データ
4-229			MS m/z 622 (M+H) <sup>+</sup>
4-230			MS m/z 602 (M+H) <sup>+</sup>
4-231			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
4-232			MS m/z 648 (M+H) <sup>+</sup>
4-233			MS m/z 629 (M+H) <sup>+</sup>
4-234			MS m/z 621 (M+H) <sup>+</sup>
4-235			MS m/z 624 (M+H) <sup>+</sup>
4-236			MS m/z 610 (M+H) <sup>+</sup>
4-237			MS m/z 607 (M+H) <sup>+</sup>
4-238			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
4-239			MS m/z 638 (M+H) <sup>+</sup>
4-240			MS m/z 638 (M+H) <sup>+</sup>

【0163】

【表25】

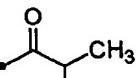
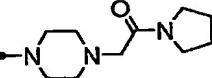
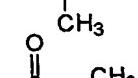
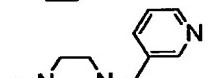
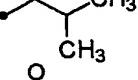
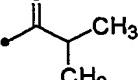
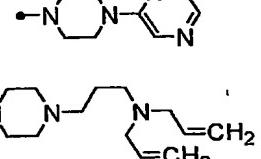
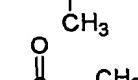
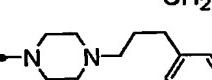
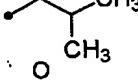
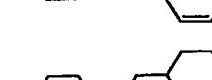
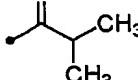
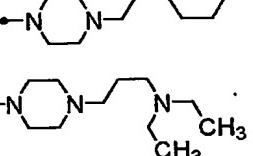
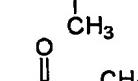
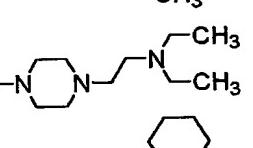
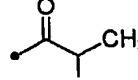
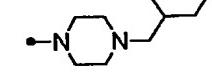
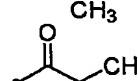
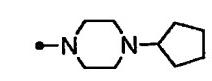
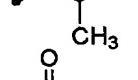
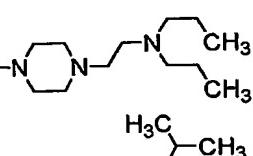
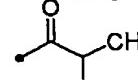
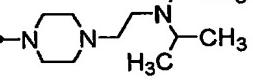
第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-241			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-242			MS m/z 526 (M+H) <sup>+</sup>
4-243			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
4-244			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-245			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
4-246			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-247			MS m/z 548 (M+H) <sup>+</sup>
4-248			MS m/z 534 (M+H) <sup>+</sup>
4-249			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-250			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
4-251			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>
4-252			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>

【0164】

【表26】

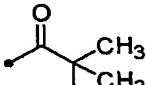
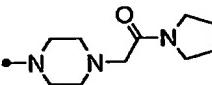
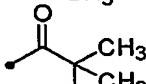
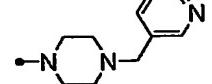
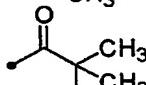
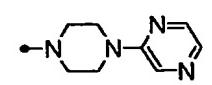
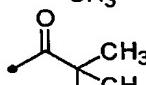
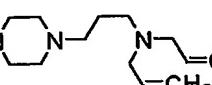
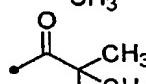
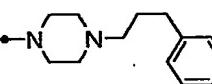
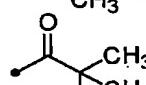
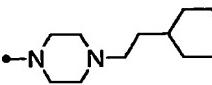
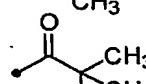
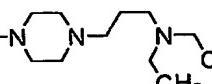
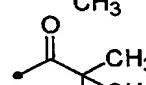
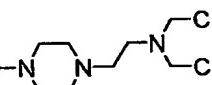
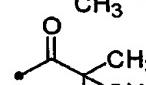
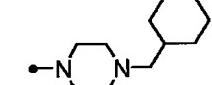
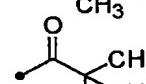
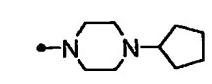
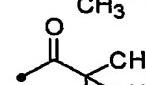
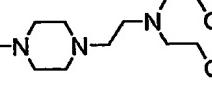
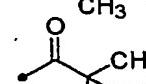
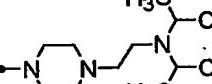
第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-253			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-254			MS m/z 554 (M+H) <sup>+</sup>
4-255			MS m/z 541 (M+H) <sup>+</sup>
4-256			MS m/z 600 (M+H) <sup>+</sup>
4-257			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
4-258			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-259			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-260			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>
4-261			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-262			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-263			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-264			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>

【0165】

【表27】

第4表続き

化合物番号	←A-R <sup>3</sup>	←R <sup>2</sup>	機器データ
4-265			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-266			MS m/z 568 (M+H) <sup>+</sup>
4-267			MS m/z 555 (M+H) <sup>+</sup>
4-268			MS m/z 614 (M+H) <sup>+</sup>
4-269			MS m/z 595 (M+H) <sup>+</sup>
4-270			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-271			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-272			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-273			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-274			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-275			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
4-276			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>

【0166】

【表28】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-277			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-278			MS m/z 554 (M+H) <sup>+</sup>
4-279			MS m/z 541 (M+H) <sup>+</sup>
4-280			MS m/z 600 (M+H) <sup>+</sup>
4-281			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
4-282			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-283			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-284			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>
4-285			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-286			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-287			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-288			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>

【0167】

【表29】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-289			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-290			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-291			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
4-292			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-293			MS m/z 532 (M+H) <sup>+</sup>
4-294			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-295			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-296			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-297			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-298			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-299			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-300			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>

【0168】

【表30】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-301			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
4-302			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-303			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
4-304			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-305			MS m/z 520 (M+H) <sup>+</sup>
4-306			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-307			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-308			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-309			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-310			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-311			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>
4-312			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>

【0169】

【表31】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-313			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-314			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-315			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
4-316			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-317			MS m/z 532 (M+H) <sup>+</sup>
4-318			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-319			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-320			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-321			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-322			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-323			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-324			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>

【0170】

【表32】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-325			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-326			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-327			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
4-328			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
4-329			MS m/z 518 (M+H) <sup>+</sup>
4-330			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-331			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-332			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-333			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-334			MS m/z 544 (M+H) <sup>+</sup>
4-335			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-336			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>

【0171】

【表33】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-337			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
4-338			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-339			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-340			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-341			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-342			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-343			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-344			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-345			MS m/z 600 (M+H) <sup>+</sup>
4-346			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-347			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-348			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>

【0172】

【表34】

第4表続き

化合物番号	•A-R <sup>3</sup>	•R <sup>2</sup>	機器データ
4-349			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-350			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-351			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-352			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
4-353			MS m/z 548 (M+H) <sup>+</sup>
4-354			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-355			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-356			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-357			MS m/z 602 (M+H) <sup>+</sup>
4-358			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-359			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-360			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>

【0173】

【表35】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-361			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
4-362			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-363			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
4-364			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
4-365			MS m/z 536 (M+H) <sup>+</sup>
4-366			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-367			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-368			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-369			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-370			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>
4-371			MS m/z 578 (M+H) <sup>+</sup>
4-372			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>

【0174】

【表36】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-373			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-374			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
4-375			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-376			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
4-377			MS m/z 564 (M+H) <sup>+</sup>
4-378			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
4-379			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
4-380			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
4-381			MS m/z 618 (M+H) <sup>+</sup>
4-382			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-383			MS m/z 606 (M+H) <sup>+</sup>
4-384			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>

【0175】

【表3.7】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-385			MS m/z 555 (M+H) <sup>+</sup>
4-386			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
4-387			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-388			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-389			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-390			MS m/z 514 (M+H) <sup>+</sup>
4-391			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-392			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-393			MS m/z 605 (M+H) <sup>+</sup>
4-394			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-395			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
4-396			MS m/z 475 (M+H) <sup>+</sup>

【0176】

【表38】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-397			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
4-398			MS m/z 493 (M+H) <sup>+</sup>
4-399			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
4-400			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-401			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-402			MS m/z 502 (M+H) <sup>+</sup>
4-403			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
4-404			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
4-405			MS m/z 593 (M+H) <sup>+</sup>
4-406			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
4-407			MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
4-408			MS m/z 463 (M+H) <sup>+</sup>

【0177】

【表39】

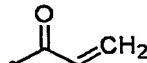
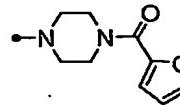
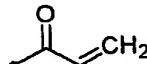
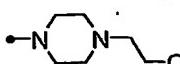
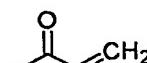
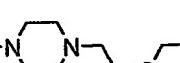
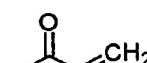
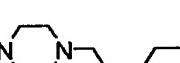
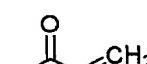
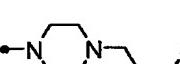
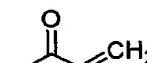
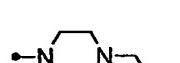
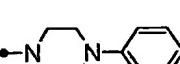
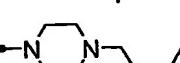
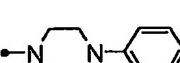
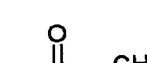
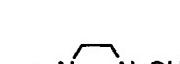
第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-409			MS m/z 555 (M+H) <sup>+</sup>
4-410			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
4-411			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-412			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-413			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-414			MS m/z 514 (M+H) <sup>+</sup>
4-415			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-416			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-417			MS m/z 605 (M+H) <sup>+</sup>
4-418			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-419			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
4-420			MS m/z 475 (M+H) <sup>+</sup>

【0178】

【表40】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-421			MS m/z 541 (M+H) <sup>+</sup>
4-422			MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
4-423			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
4-424			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
4-425			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-426			MS m/z 500 (M+H) <sup>+</sup>
4-427			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-428			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
4-429			MS m/z 591 (M+H) <sup>+</sup>
4-430			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-431			MS m/z 489 (M+H) <sup>+</sup>
4-432			MS m/z 461 (M+H) <sup>+</sup>

【0179】

【表41】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-433			MS m/z 569 (M+H) <sup>+</sup>
4-434			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-435			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
4-436			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-437			MS m/z 585 (M+H) <sup>+</sup>
4-438			MS m/z 528 (M+H) <sup>+</sup>
4-439			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-440			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
4-441			MS m/z 619 (M+H) <sup>+</sup>
4-442			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
4-443			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
4-444			MS m/z 489 (M+H) <sup>+</sup>

【0180】

【表42】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-445			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-446			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
4-447			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-448			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
4-449			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-450			MS m/z 530 (M+H) <sup>+</sup>
4-451			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
4-452			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
4-453			MS m/z 621 (M+H) <sup>+</sup>
4-454			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-455			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
4-456			MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>

【0181】

【表43】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-457			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-458			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
4-459			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
4-460			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
4-461			MS m/z 575 (M+H) <sup>+</sup>
4-462			MS m/z 518 (M+H) <sup>+</sup>
4-463			MS m/z 577 (M+H) <sup>+</sup>
4-464			MS m/z 569 (M+H) <sup>+</sup>
4-465			MS m/z 609 (M+H) <sup>+</sup>
4-466			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
4-467			MS m/z 507 (M+H) <sup>+</sup>
4-468			MS m/z 479 (M+H) <sup>+</sup>

【0182】

【表44】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-469			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-470			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
4-471			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
4-472			MS m/z 577 (M+H) <sup>+</sup>
4-473			MS m/z 603 (M+H) <sup>+</sup>
4-474			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-475			MS m/z 605 (M+H) <sup>+</sup>
4-476			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
4-477			MS m/z 637 (M+H) <sup>+</sup>
4-478			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-479			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
4-480			MS m/z 507 (M+H) <sup>+</sup>

【0183】

【表45】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-481			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-482			MS m/z 552 (M+H) <sup>+</sup>
4-483			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
4-484			MS m/z 598 (M+H) <sup>+</sup>
4-485			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
4-486			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-487			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-488			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-489			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-490			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
4-491			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-492			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>

【0184】

【表46】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-493			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-494			MS m/z 540 (M+H) <sup>+</sup>
4-495			MS m/z 527 (M+H) <sup>+</sup>
4-496			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-497			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
4-498			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
4-499			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>
4-500			MS m/z 548 (M+H) <sup>+</sup>
4-501			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-502			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
4-503			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-504			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>

【0185】

【表47】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-505			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
4-506			MS m/z 552 (M+H) <sup>+</sup>
4-507			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
4-508			MS m/z 598 (M+H) <sup>+</sup>
4-509			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
4-510			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-511			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-512			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-513			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-514			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
4-515			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-516			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>

【0186】

【表48】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-517			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
4-518			MS m/z 538 (M+H) <sup>+</sup>
4-519			MS m/z 525 (M+H) <sup>+</sup>
4-520			MS m/z 584 (M+H) <sup>+</sup>
4-521			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
4-522			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
4-523			MS m/z 560 (M+H) <sup>+</sup>
4-524			MS m/z 546 (M+H) <sup>+</sup>
4-525			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
4-526			MS m/z 515 (M+H) <sup>+</sup>
4-527			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-528			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>

【0187】

【表49】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-529			MS m/z 586 (M+H) <sup>+</sup>
4-530			MS m/z 566 (M+H) <sup>+</sup>
4-531			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
4-532			MS m/z 612 (M+H) <sup>+</sup>
4-533			MS m/z 593 (M+H) <sup>+</sup>
4-534			MS m/z 585 (M+H) <sup>+</sup>
4-535			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-536			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>
4-537			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-538			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
4-539			MS m/z 602 (M+H) <sup>+</sup>
4-540			MS m/z 602 (M+H) <sup>+</sup>

【0188】

【表50】

第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-541			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
4-542			MS m/z 568 (M+H) <sup>+</sup>
4-543			MS m/z 555 (M+H) <sup>+</sup>
4-544			MS m/z 614 (M+H) <sup>+</sup>
4-545			MS m/z 595 (M+H) <sup>+</sup>
4-546			MS m/z 587 (M+H) <sup>+</sup>
4-547			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
4-548			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-549			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
4-550			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
4-551			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
4-552			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>

【0189】

【表51】

第4表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>2</sup>	機器データ
4-553			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
4-554			MS m/z 556 (M+H) <sup>+</sup>
4-555			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
4-556			MS m/z 602 (M+H) <sup>+</sup>
4-557			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
4-558			MS m/z 575 (M+H) <sup>+</sup>
4-559			MS m/z 578 (M+H) <sup>+</sup>
4-560			MS m/z 564 (M+H) <sup>+</sup>
4-561			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
4-562			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
4-563			MS m/z 592 (M+H) <sup>+</sup>
4-564			MS m/z 592 (M+H) <sup>+</sup>

【0190】

【表52】

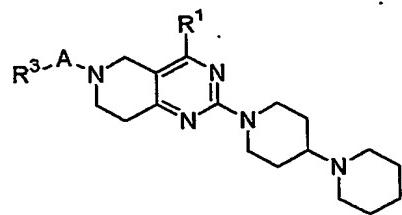
第4表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>2</sup>	機器データ
4-565			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
4-566			MS m/z 584 (M+H) <sup>+</sup>
4-567			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
4-568			MS m/z 630 (M+H) <sup>+</sup>
4-569			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
4-570			MS m/z 603 (M+H) <sup>+</sup>
4-571			MS m/z 606 (M+H) <sup>+</sup>
4-572			MS m/z 592 (M+H) <sup>+</sup>
4-573			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
4-574			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
4-575			MS m/z 620 (M+H) <sup>+</sup>
4-576			MS m/z 620 (M+H) <sup>+</sup>

【0191】

【表53】

第5表



化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-1			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-2			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-3			MS m/z 481 (M+H) <sup>+</sup>
5-4			MS m/z 481 (M+H) <sup>+</sup>
5-5			MS m/z 455 (M+H) <sup>+</sup>
5-6			MS m/z 455 (M+H) <sup>+</sup>
5-7			MS m/z 481 (M+H) <sup>+</sup>
5-8			MS m/z 481 (M+H) <sup>+</sup>
5-9			MS m/z 525 (M+H) <sup>+</sup>
5-10			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
5-11			MS m/z 523 (M+H) <sup>+</sup>
5-12			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>

【0192】

【表54】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-13			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-14			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-15			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-16			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-17			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-18			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-19			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-20			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-21			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
5-22			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-23			MS m/z 577 (M+H) <sup>+</sup>
5-24			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>

【0193】

【表55】

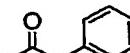
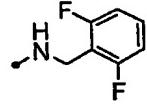
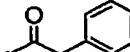
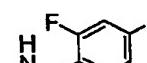
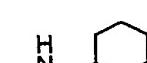
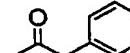
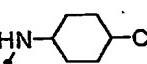
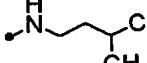
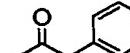
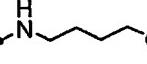
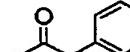
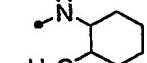
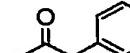
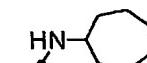
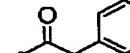
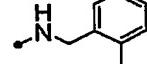
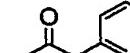
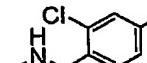
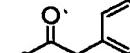
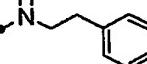
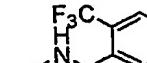
第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-25			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-26			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-27			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-28			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-29			MS m/z 527 (M+H) <sup>+</sup>
5-30			MS m/z 527 (M+H) <sup>+</sup>
5-31			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-32			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-33			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-34			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-35			MS m/z 595 (M+H) <sup>+</sup>
5-36			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>

【0194】

【表56】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-37			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-38			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-39			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-40			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-41			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
5-42			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
5-43			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-44			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-45			MS m/z 575 (M+H) <sup>+</sup>
5-46			MS m/z 593 (M+H) <sup>+</sup>
5-47			MS m/z 573 (M+H) <sup>+</sup>
5-48			MS m/z 593 (M+H) <sup>+</sup>

【0195】

【表57】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-49			MS m/z 485 (M+H) <sup>+</sup>
5-50			MS m/z 485 (M+H) <sup>+</sup>
5-51			MS m/z 455 (M+H) <sup>+</sup>
5-52			MS m/z 455 (M+H) <sup>+</sup>
5-53			MS m/z 429 (M+H) <sup>+</sup>
5-54			MS m/z 429 (M+H) <sup>+</sup>
5-55			MS m/z 455 (M+H) <sup>+</sup>
5-56			MS m/z 455 (M+H) <sup>+</sup>
5-57			MS m/z 499 (M+H) <sup>+</sup>
5-58			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
5-59			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-60			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>

【0196】

【表 58】

第 5 表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-61			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
5-62			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
5-63			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-64			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-65			MS m/z 457 (M+H) <sup>+</sup>
5-66			MS m/z 457 (M+H) <sup>+</sup>
5-67			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-68			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-69			MS m/z 527 (M+H) <sup>+</sup>
5-70			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
5-71			MS m/z 525 (M+H) <sup>+</sup>
5-72			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>

【0197】

【表59】

第5表続き

化合物番号	$\text{---A---R}^3$	$\text{---R}^1$	機器データ
5-73	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-74	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-75	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
5-76	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
5-77	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 465 (M+H) <sup>+</sup>
5-78	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 465 (M+H) <sup>+</sup>
5-79	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
5-80	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 491 (M+H) <sup>+</sup>
5-81	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-82	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-83	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
5-84	$\text{---S(=O)---CH}_3$		MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>

【0198】

【表60】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-85			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-86			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-87			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-88			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-89			MS m/z 527 (M+H) <sup>+</sup>
5-90			MS m/z 527 (M+H) <sup>+</sup>
5-91			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-92			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-93			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-94			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-95			MS m/z 595 (M+H) <sup>+</sup>
5-96			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>

【0199】

【表61】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-97			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-98			MS m/z 495 (M+H) <sup>+</sup>
5-99			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-100			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-101			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-102			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-103			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-104			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-105			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-106			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-107			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
5-108			MS m/z 527 (M+H) <sup>+</sup>

【0200】

【表62】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-109			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-110			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-111			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-112			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-113			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-114			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-115			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-116			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-117			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-118			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-119			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
5-120			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>

【0201】

【表63】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-121			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
5-122			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-123			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
5-124			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-125			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-126			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-127			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-128			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-129			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-130			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-131			MS m/z 629 (M+H) <sup>+</sup>
5-132			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>

【0202】

【表64】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-133			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
5-134			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
5-135			MS m/z 559 (M+H) <sup>+</sup>
5-136			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
5-137			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
5-138			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
5-139			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-140			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-141			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
5-142			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
5-143			MS m/z 607 (M+H) <sup>+</sup>
5-144			MS m/z 577 (M+H) <sup>+</sup>

【0203】

【表65】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-145			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-146			MS m/z 469 (M+H) <sup>+</sup>
5-147			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-148			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-149			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-150			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-151			MS m/z 485 (M+H) <sup>+</sup>
5-152			MS m/z 485 (M+H) <sup>+</sup>
5-153			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-154			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-155			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-156			MS m/z 501 (M+H) <sup>+</sup>

【0204】

【表66】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-157			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-158			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-159			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-160			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-161			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-162			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-163			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
5-164			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
5-165			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-166			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-167			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
5-168			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>

【0205】

【表67】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-169			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
5-170			MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
5-171			MS m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>
5-172			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
5-173			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
5-174			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
5-175			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-176			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-177			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
5-178			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
5-179			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-180			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>

【0206】

【表68】

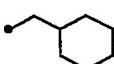
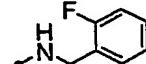
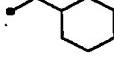
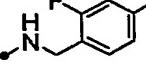
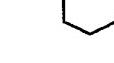
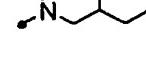
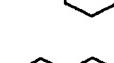
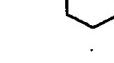
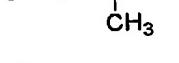
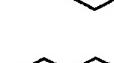
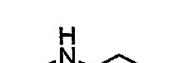
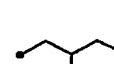
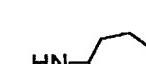
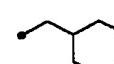
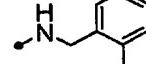
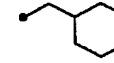
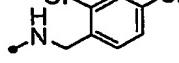
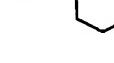
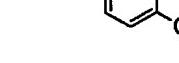
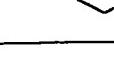
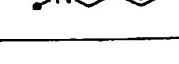
第5表続き

化合物番号	•A-R <sup>3</sup>	•R <sup>1</sup>	機器データ
5-181			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
5-182			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-183			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
5-184			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-185			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-186			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-187			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-188			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-189			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-190			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-191			MS m/z 629 (M+H) <sup>+</sup>
5-192			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>

【0207】

【表69】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-193			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
5-194			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
5-195			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-196			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-197			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-198			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-199			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-200			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-201			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-202			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
5-203			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
5-204			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>

【0208】

【表70】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-205			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
5-206			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
5-207			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
5-208			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
5-209			MS m/z 477 (M+H) <sup>+</sup>
5-210			MS m/z 477 (M+H) <sup>+</sup>
5-211			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
5-212			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
5-213			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-214			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-215			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
5-216			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>

【0209】

【表71】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-217			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-218			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-219			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
5-220			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
5-221			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-222			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-223			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
5-224			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
5-225			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
5-226			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>
5-227			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
5-228			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>

【0210】

【表72】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-229			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
5-230			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
5-231			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-232			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-233			MS m/z 495 (M+H) <sup>+</sup>
5-234			MS m/z 495 (M+H) <sup>+</sup>
5-235			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-236			MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-237			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-238			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-239			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-240			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>

【0211】

【表73】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-241			MS m/z 499 (M+H) <sup>+</sup>
5-242			MS m/z 499 (M+H) <sup>+</sup>
5-243			MS m/z 469 (M+H) <sup>+</sup>
5-244			MS m/z 469 (M+H) <sup>+</sup>
5-245			MS m/z 443 (M+H) <sup>+</sup>
5-246			MS m/z 443 (M+H) <sup>+</sup>
5-247			MS m/z 469 (M+H) <sup>+</sup>
5-248			MS m/z 469 (M+H) <sup>+</sup>
5-249			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
5-250			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-251			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-252			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>

【0212】

【表74】

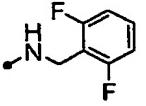
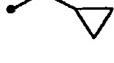
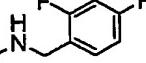
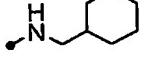
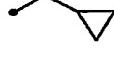
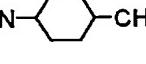
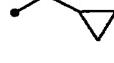
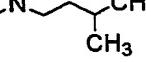
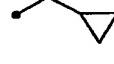
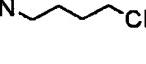
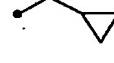
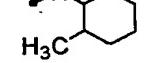
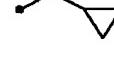
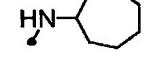
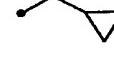
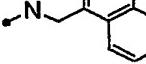
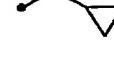
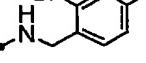
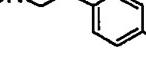
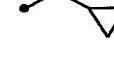
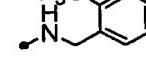
第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-253			MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
5-254			MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
5-255			MS m/z 441 (M+H) <sup>+</sup>
5-256			MS m/z 441 (M+H) <sup>+</sup>
5-257			MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
5-258			MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
5-259			MS m/z 441 (M+H) <sup>+</sup>
5-260			MS m/z 441 (M+H) <sup>+</sup>
5-261			MS m/z 485 (M+H) <sup>+</sup>
5-262			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>
5-263			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-264			MS m/z 503 (M+H) <sup>+</sup>

【0213】

【表75】

第5表続き

化合物番号	•A-R <sup>3</sup>	•R <sup>1</sup>	機器データ
5-265			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-266			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-267			MS m/z 467 (M+H) <sup>+</sup>
5-268			MS m/z 467 (M+H) <sup>+</sup>
5-269			MS m/z 441 (M+H) <sup>+</sup>
5-270			MS m/z 441 (M+H) <sup>+</sup>
5-271			MS m/z 467 (M+H) <sup>+</sup>
5-272			MS m/z 467 (M+H) <sup>+</sup>
5-273			MS m/z 511 (M+H) <sup>+</sup>
5-274			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
5-275			MS m/z 509 (M+H) <sup>+</sup>
5-276			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>

【0214】

【表76】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-277			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
5-278			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
5-279			MS m/z 528 (M+H) <sup>+</sup>
5-280			MS m/z 528 (M+H) <sup>+</sup>
5-281			MS m/z 502 (M+H) <sup>+</sup>
5-282			MS m/z 502 (M+H) <sup>+</sup>
5-283			MS m/z 528 (M+H) <sup>+</sup>
5-284			MS m/z 528 (M+H) <sup>+</sup>
5-285			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>
5-286			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>
5-287			MS m/z 570 (M+H) <sup>+</sup>
5-288			MS m/z 590 (M+H) <sup>+</sup>

【0215】

【表77】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-289			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
5-290			MS m/z 523 (M+H) <sup>+</sup>
5-291			MS m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>
5-292			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
5-293			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
5-294			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
5-295			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
5-296			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
5-297			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
5-298			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
5-299			MS m/z 585 (M+H) <sup>+</sup>
5-300			MS m/z 585 (M+H) <sup>+</sup>

【0216】

【表78】

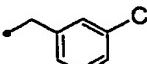
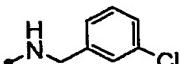
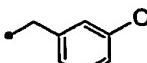
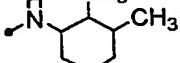
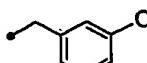
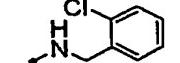
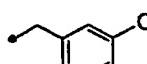
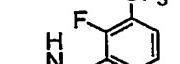
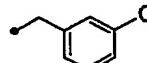
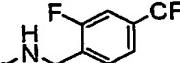
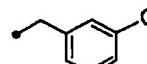
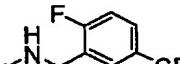
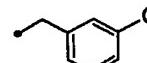
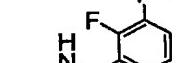
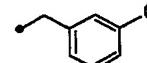
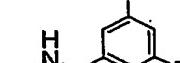
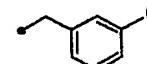
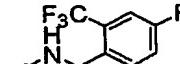
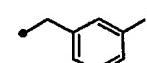
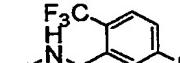
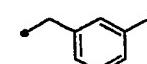
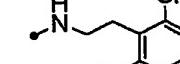
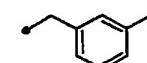
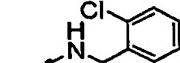
第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-301			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-302			MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
5-303			MS m/z 531 (M+H) <sup>+</sup>
5-304			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-305			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-306			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-307			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
5-308			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
5-309			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-310			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-311			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
5-312			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>

【0217】

【表79】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-313			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-314			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
5-315			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-316			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-317			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-318			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-319			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-320			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-321			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-322			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-323			MS m/z 613 (M+H) <sup>+</sup>
5-324			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>

【0218】

【表80】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-325			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-326			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-327			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-328			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-329			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-330			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-331			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
5-332			MS m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>
5-333			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-334			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-335			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-336			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>

【0219】

【表81】

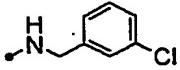
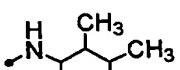
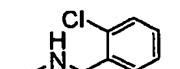
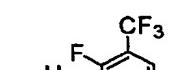
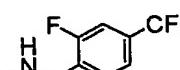
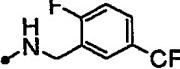
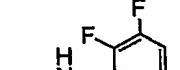
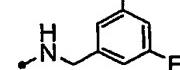
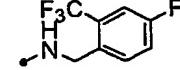
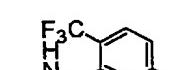
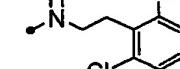
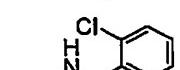
第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-337			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-338			MS m/z 483 (M+H) <sup>+</sup>
5-339			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-340			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-341			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-342			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-343			MS m/z 499 (M+H) <sup>+</sup>
5-344			MS m/z 499 (M+H) <sup>+</sup>
5-345			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-346			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>
5-347			MS m/z 545 (M+H) <sup>+</sup>
5-348			MS m/z 515 (M+H) <sup>+</sup>

【0220】

【表82】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-349	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 469 (M+H) <sup>+</sup>
5-350	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 455 (M+H) <sup>+</sup>
5-351	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 469 (M+H) <sup>+</sup>
5-352	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-353	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-354	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-355	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
5-356	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
5-357	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-358	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 521 (M+H) <sup>+</sup>
5-359	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 517 (M+H) <sup>+</sup>
5-360	—CH <sub>3</sub>		MS m/z 487 (M+H) <sup>+</sup>

【0221】

【表83】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-361			MS m/z 495 (M+H) <sup>+</sup>
5-362			MS m/z 481 (M+H) <sup>+</sup>
5-363			MS m/z 495 (M+H) <sup>+</sup>
5-364			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-365			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-366			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-367			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-368			MS m/z 497 (M+H) <sup>+</sup>
5-369			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-370			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-371			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
5-372			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>

【0222】

【表84】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-373			MS m/z 556 (M+H) <sup>+</sup>
5-374			MS m/z 542 (M+H) <sup>+</sup>
5-375			MS m/z 556 (M+H) <sup>+</sup>
5-376			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-377			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-378			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-379			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
5-380			MS m/z 558 (M+H) <sup>+</sup>
5-381			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-382			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-383			MS m/z 604 (M+H) <sup>+</sup>
5-384			MS m/z 574 (M+H) <sup>+</sup>

【0223】

【表85】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-385			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-386			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-387			MS m/z 583 (M+H) <sup>+</sup>
5-388			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-389			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-390			MS m/z 553 (M+H) <sup>+</sup>
5-391			MS m/z 584 (M+H) <sup>+</sup>
5-392			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-393			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-394			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
5-395	•-H		MS m/z 443 (M+H) <sup>+</sup>
5-396			MS m/z 613 (M+H) <sup>+</sup>

【0224】

【表86】

第5表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
5-397			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-398			MS m/z 633 (M+H) <sup>+</sup>
5-399			MS m/z 634 (M+H) <sup>+</sup>
5-400			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-401			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-402			MS m/z 625 (M+H) <sup>+</sup>
5-403			MS m/z 651 (M+H) <sup>+</sup>
5-404			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-405			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-406			MS m/z 628 (M+H) <sup>+</sup>
5-407			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-408			MS m/z 651 (M+H) <sup>+</sup>

【0225】

【表87】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-409			MS m/z 651 (M+H) <sup>+</sup>
5-410			MS m/z 628 (M+H) <sup>+</sup>
5-411			MS m/z 628 (M+H) <sup>+</sup>
5-412			MS m/z 589 (M+H) <sup>+</sup>
5-413			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
5-414			MS m/z 591 (M+H) <sup>+</sup>
5-415			MS m/z 515 (M+H) <sup>+</sup>
5-416			MS m/z 599 (M+H) <sup>+</sup>
5-417			MS m/z 641 (M+H) <sup>+</sup>
5-418			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-419			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>
5-420			MS m/z 563 (M+H) <sup>+</sup>

【0226】

【表 8-8】

第5表続き

化合物番号	$\bullet-A-R^3$	$\bullet-R^1$	機器データ
5-421			MS m/z 627 (M+H) <sup>+</sup>
5-422			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-423			MS m/z 539 (M+H) <sup>+</sup>
5-424			MS m/z 649 (M+H) <sup>+</sup>
5-425			MS m/z 555 (M+H) <sup>+</sup>
5-426			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
5-427			MS m/z 617 (M+H) <sup>+</sup>
5-428			MS m/z 651 (M+H) <sup>+</sup>
5-429			MS m/z 577 (M+H) <sup>+</sup>
5-430			MS m/z 601 (M+H) <sup>+</sup>
5-431			MS m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>
5-432			MS m/z 619 (M+H) <sup>+</sup>

[0227]

【表89】

第5表続き

化合物番号	$\text{---A---R}^3$	$\text{---R}^1$	機器データ
5-433			MS m/z 499 (M+H) <sup>+</sup>
5-434			MS m/z 513 (M+H) <sup>+</sup>
5-435			MS m/z 561 (M+H) <sup>+</sup>
5-436			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
5-437			MS m/z 565 (M+H) <sup>+</sup>
5-438			MS m/z 607 (M+H) <sup>+</sup>
5-439			MS m/z 547 (M+H) <sup>+</sup>
5-440			MS m/z 579 (M+H) <sup>+</sup>
5-441			MS m/z 611 (M+H) <sup>+</sup>
5-442			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>
5-443			MS m/z 535 (M+H) <sup>+</sup>
5-444			MS m/z 549 (M+H) <sup>+</sup>

【0228】

【表90】

第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-445			MS m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>
5-446			MS m/z 581 (M+H) <sup>+</sup>
5-447			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>
5-448			MS m/z 541 (M+H) <sup>+</sup>
5-449			MS m/z 615 (M+H) <sup>+</sup>
5-450			MS m/z 569 (M+H) <sup>+</sup>
5-451			MS m/z 557 (M+H) <sup>+</sup>
5-452			MS m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>
5-453			MS m/z 588 (M+H) <sup>+</sup>
5-454			MS m/z 582 (M+H) <sup>+</sup>
5-455			MS m/z 529 (M+H) <sup>+</sup>
5-456			MS m/z 543 (M+H) <sup>+</sup>

【0229】

【表91】

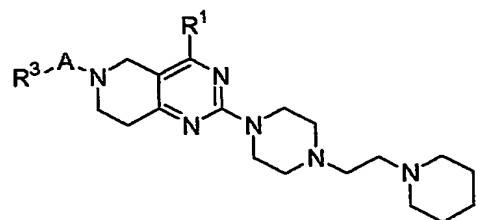
## 第5表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
5-457			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
5-458			MS m/z 621 (M+H) <sup>+</sup>

【0230】

【表92】

第6表



化合物番号	$\bullet$ -A- $R^3$	$\bullet$ - $R^1$	機器データ
6-1			MS m/z 594 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-2			MS m/z 594 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-3			MS m/z 538 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-4			MS m/z 612 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-5			MS m/z 612 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-6			MS m/z 556 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-7			MS m/z 612 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-8			MS m/z 582 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-9			MS m/z 472 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-10			MS m/z 644 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-11			MS m/z 628 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6-12			MS m/z 678 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

【0231】

【表93】

第6表続き

化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
6-13			MS m/z 646 (M+H) <sup>+</sup>
6-14			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
6-15			MS m/z 528 (M+H) <sup>+</sup>
6-16			MS m/z 542 (M+H) <sup>+</sup>
6-17			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
6-18			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>
6-19			MS m/z 594 (M+H) <sup>+</sup>
6-20			MS m/z 636 (M+H) <sup>+</sup>
6-21			MS m/z 504 (M+H) <sup>+</sup>
6-22			MS m/z 576 (M+H) <sup>+</sup>
6-23			MS m/z 608 (M+H) <sup>+</sup>
6-24			MS m/z 572 (M+H) <sup>+</sup>

【0232】

【表94】

第6表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
6-25			MS m/z 564 (M+H) <sup>+</sup>
6-26			MS m/z 578 (M+H) <sup>+</sup>
6-27			MS m/z 596 (M+H) <sup>+</sup>
6-28			MS m/z 610 (M+H) <sup>+</sup>
6-29			MS m/z 644 (M+H) <sup>+</sup>
6-30			MS m/z 618 (M+H) <sup>+</sup>
6-31			MS m/z 562 (M+H) <sup>+</sup>

【0233】

【表95】

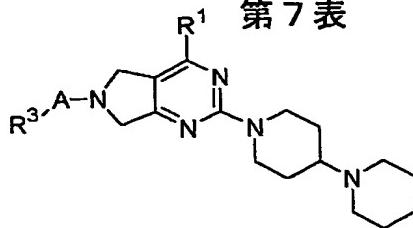
第6表続き

化合物番号	•-A-R <sup>3</sup>	•-R <sup>1</sup>	機器データ
6-32			MS m/z 596 (M+H) <sup>+</sup>
6-33			MS m/z 628 (M+H) <sup>+</sup>

【0234】

【表96】

第7表



化合物番号	—A-R <sup>3</sup>	—R <sup>1</sup>	機器データ
7-1			MS m/z 597 (M+H) <sup>+</sup>

## 【0235】

次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

## 試験例1：[125I]-TARCのHut78細胞への結合に対する阻害作用

20 mmol/Lヘペス [4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸；HEPES、ナカライトスク] および0.1 w/v% ウシ血清アルブミン(生化学工業)を含むRPMI-1640培地(シグマアルドリッヂャパン)のpH値をNaHCO<sub>3</sub>(和光純薬工業)で7.0に調整した(binding/wash buffer)。96ウェル丸底プレート(コーニング・コースター)に、このbinding/wash bufferに懸濁したHut78細胞(ATCCNo. TIB-161) 60 μL (3 × 10<sup>5</sup> cells)、ジメチルスルホキシド(ナカライトスク)に10mmol/Lの濃度で溶解した後、binding/wash bufferで各濃度に希釈した試験化合物20 μL、およびbinding/wash bufferで希釈した810 Bqの[125I]-TARC(アマシャムバイオサイエンス)20 μLを加え、全量100 μLとし、室温で2時間反応させた。非特異的結合量の算出には、未標識TARCを十分量加えて結合実験を行った。なお、試験化合物無添加で、ジメチルスルホキシド(ナカライトスク)を試験化合物添加時と同濃度(0.1v/v%)で加えた場合の結合量を全結合量とした。[125I]-TARCをHut78細胞へ結合させた後、binding/wash bufferで0.3 w/v%に希釈したポリエチレンイミン溶液(ナカライトスク)50 μLをガラスフィルター(ユニフィルターGF/B96、パックカード・バイオサイエンス)の各ウェルに加え、Filtermate 196(パックカード・バイオサイエンス)を

用いて急速ろ過した後、4°Cのbinding / wash bufferで洗浄し、細胞に結合していない放射性リガンドを分離した。マイクロシンチ20（パッカード・バイオサイエンス）を各ウェルに50μLずつ加え、ガラスフィルター上の放射活性をTopcount NXT™（パッカード・バイオサイエンス）を用いて測定した。試験化合物の1μmol/Lにおける結合阻害率(%)を第8表に示す。なお、試験化合物の結合阻害率(%)は以下の式に従って算出した。

結合阻害率(%) =

(全結合量 - 試験化合物添加時の結合量) / (全結合量 - 非特異的結合量) × 100

全結合量：試験化合物無添加時の[<sup>125</sup>I]-TARC結合放射能量

試験化合物添加時の結合量：各種濃度での試験化合物添加時の[<sup>125</sup>I]-TARC結合

放射能量

非特異的結合量：未標識TARC添加時の[<sup>125</sup>I]-TARC結合放射能量

【0236】

【表97】

第8表

化合物番号	1 μmol/Lにおける結合阻害率(%)
3- 1	81
3- 11	96
3- 14	94
4- 6	95
4- 43	93
4- 86	91
5-389	77
5-401	82
5-407	92
5-423	81
6- 33	85

### 【0237】

以上の結果より、本願の化合物（I）はTARCのHut78細胞への結合に対する優れた阻害作用を有することが分かった。

一方、TARCやMDCで遊走した細胞はIL-4産生能が高く、IFN- $\gamma$ 産生能が低いことが知られている [インターナショナル・イムノロジー (International Immunology) 、11巻、81頁 (1999年) ]。つまりTh2タイプのT細胞は、アレルギー反応に重要な役割を果たしており、CCR4ならびにそのリガンドであるTARCおよびMDCはアレルギーの病態に深く関係していると考えられる [モレキュラー・イムノロジー (Molecular Immunology) 、38巻、881頁 (2002年) 、アレルギー (Allergy) 、57巻、180頁 (2002年) ]。

### 【0238】

例えば、喘息患者においては、末梢血中でのCCR4陽性T細胞の増加 [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピレートリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine) 、164巻、754頁 (2001年) ]、末梢血および喀痰中でのTARCの増加 [アレルギー (Allergy) 、57巻、173頁 (2002年) ]、肺の組織中での抗原刺激によるCCR4陽性T細胞の浸潤 [ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (Journal of Clinical Investigation) 、107巻、1357頁 (2001年) ] 等が見られる。TARCに対する抗体を投与したマウスでは、喘息の病態が強く抑制され [ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology) 、166巻、2055頁 (2001年) ]、また抗MDC抗体についてもマウス喘息モデルでの喘息病体の抑制作用が示されている [ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology) 、163巻、403頁 (1999年) ]。

### 【0239】

好酸球性肺炎患者においては、末梢血中および肺胞洗浄液中でのTARCの増加が見られる [アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピレートリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine) 、165巻、1125頁 (2002年) ]。

鼻炎患者においては、末梢血中でのTARC濃度の上昇 [アレルギー (Allergy)

、57巻、180頁（2002年）】とともに、ヒトの鼻粘膜からCCR4リガンドであるTARCが産生されることが知られている【クリニカル・アンド・エクスペリメンタル・アレルギー（Clinical and Experimental Allergy）31巻、1923頁（2001年）】。

#### 【0240】

また、角膜の纖維芽細胞をTh2サイトカイン等のIL-4やTNF- $\alpha$ で刺激すると、TARC産生が増加することが報告されており、アレルギー性結膜炎においてCCR4陽性細胞の関与が想定されている【バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochemical and Biophysical Research Communications）、279巻、1頁（2000）】。乾癬においても、病変部の皮膚の血管周囲にCCR4陽性細胞の浸潤が増加することが報告されている【ラボラトリ－・インベスティゲーション（Laboratory Investigation）、81巻、335頁（2001年）】。その他、関節リウマチの滑膜組織へのCCR4陽性細胞の浸潤【アースライティス・アンド・リューマチズム（Arthritis and Rheumatism）、44巻、2750頁（2001年）】、全身性エリテマトーデスの疾患活動性の高い時期における末梢血中のCCR4陽性細胞の増加【ジャーナル・オブ・ロイコサイト・バイオロジー（Journal of Leukocyte Biology）、70巻、749頁（2001年）】が報告されている。

#### 【0241】

また、CCR4は神経細胞、特に後根神経節のサブスタンスPニューロンに発現しており、MDCによる神経細胞の刺激により細胞内カルシウムが増加して発痛物質のサブスタンスPが放出される【ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（Journal of Neuroscience）、21巻、5027頁（2001年）】。また、CCR4ノックアウトマウスにおいては敗血症が起こりにくくなっている【ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディシン（Journal of Experimental Medicine）、191巻、1755頁（2000年）】。さらに、白血病においても、CCR4が発現した細胞が存在することが知られており【プラッド（Blood）、96巻、685頁（2000年）】、特に成人T細胞白血病(ATL)では顕著にCCR4の発現が見られる【プラッド（Blood）、99巻、1505頁（2002年）】。

#### 【0242】

これらのことから、TARCおよび／またはMDCの機能を調節する本願の化合物（I））、つまりTARCおよび／またはMDCのT細胞への結合を阻害または拮抗する本願の化合物（I）、例えばTARCおよび／またはMDCのCCR4への結合を阻害または拮抗する（CCR4拮抗作用を有する）本願の化合物（I）は、アレルギー性疾患等の治療剤として期待される。特に、喘息、鼻炎、アレルギー性結膜炎等の治療に有効であると考えられる。また、本願の化合物（I）は、例えば好酸球性肺炎、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、敗血症、白血病等の治療に有効と考えられる。さらに、本願の化合物（I）は、発痛物質の遊離抑制による疼痛、神経痛の抑制効果も期待できる。

#### 試験例2：抗原誘発細胞浸潤の阻害作用

BALB/cマウスに $50\mu\text{g}$ の卵白アルブミン（シグマアルドリッヂャパン）と $1\text{m}\text{g}$ の水酸化アルミニウム（和光純薬工業）を腹腔内投与して感作し、7日後にも同様に感作を行った。初回感作24日後、26日後および28日後にそれぞれ1%卵白アルブミン生理食塩水溶液（生理食塩水（大塚製薬）に卵白アルブミンを1%の濃度で溶解）をデビルビス2000（デビルビス）で30分間吸入させた（抗原噴霧）。3回目の抗原噴霧から3日後に、メチルセルロース（和光純薬工業）を0.5%含む水に試験化合物を懸濁し、 $30\text{mg}/\text{kg}$ で経口投与した（試験化合物投与群）。また対照群には試験化合物を懸濁するのに用いたメチルセルロースを0.5%含む水のみを経口投与した。試験化合物の懸濁液またはメチルセルロースを0.5%含む水のみを投与した20分後に4回目の抗原噴霧を行った。その後8時間間隔で2回、試験化合物の懸濁液またはメチルセルロースを0.5%含む水のみをマウスに経口投与した。これらの群とは別に、4回目の抗原噴霧を行わないで、メチルセルロースを0.5%含む水のみを8時間間隔で投与した群も設置した（未処置群）。4回目の抗原噴霧から24時間後に肺胞洗浄を行い、回収した肺胞洗浄液中の総細胞数を数えた。CD4陽性T細胞数とCD11b陽性細胞数をフローサイトメーターEPICS XL-MCL System II（ベックマン・コールター）で測定した。試験化合物投与群および対象群は7匹、未処置群は6匹で実施した。

#### 【0243】

未処置群の肺胞洗浄液中のCD4陽性T細胞は1個体当たり $(7.8 \pm 1.0) \times 10^4$ 個（平

均土標準誤差) であったが、対照群では $(19.2 \pm 1.8) \times 10^4$ 個 (平均土標準誤差) に上昇した。化合物4-6投与群では肺胞洗浄液中のCD4陽性T細胞は1個体当たり $(9.7 \pm 2.0) \times 10^4$ 個 (平均土標準誤差) であった。化合物4-6投与群では、対照群と比較して、CD4陽性T細胞の肺胞への浸潤が84% ( $P=0.0066$ 、student' s-t検定) 抑制された。

#### 【0244】

未処置群の肺胞洗浄液中のCD11b陽性細胞は1個体当たり $(4.6 \pm 1.0) \times 10^5$ 個 (平均土標準誤差) であったが、対照群では $(10.7 \pm 1.6) \times 10^5$ 個 (平均土標準誤差) に上昇した。化合物4-6投与群では肺胞洗浄液中のCD11b陽性細胞は1個体当たり $(7.8 \pm 1.7) \times 10^5$ 個 (平均土標準誤差) であった。化合物4-6投与群では、対照群と比較して、CD11b陽性細胞の肺胞への浸潤が48%抑制された。

#### 試験例3：抗原誘発気道過敏性ならびに気道炎症細胞浸潤に対する抑制作用

BALB/cマウスに $50 \mu\text{g}$ 卵白アルブミン (シグマアルドリッヂャパン) および $1 \text{ mg}$ 水酸化アルミニウムの混液を1週間の間隔をあけて2回腹腔内投与して感作し、最終感作の14日、16日、18日、20日および22日後に1%卵白アルブミン生理食塩水溶液 (生理食塩水 (大塚製薬) に卵白アルブミンを1%の濃度で溶解) または生理食塩水 (陰性対照群) をそれぞれ30分間吸入させて、抗原抗体反応を惹起した (抗原吸入)。メチルセルロースを0.5%含む水に試験化合物を懸濁し (試験化合物懸濁液)、初回抗原吸入1時間前から12時間おきに $30\text{mg}/\text{kg}$ で19回経口投与した (試験化合物投与群)。また、陽性対照群には試験化合物懸濁液の代わりにメチルセルロースを0.5%含む水を投与した。最終抗原吸入の24時間後に、気道過敏性および気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞浸潤を評価した。

#### 【0245】

気道過敏性試験は、 $1.5\text{--}25 \text{ mg/mL}$ のメサコリンを3分間吸入させた後の気道反応をマウス呼吸機能測定装置 (BioSystem XA; BuxcoElectronics, Inc., Sharon, CT, USA) で測定し、メサコリン用量一気道反応曲線から曲線下面積 (AUC) を算出して評価した。

炎症細胞浸潤は、回収した肺胞洗浄液中の総細胞数を自動血球数測定装置 (Celltac a MEK-6158; 日本光電、東京) で測定した後、塗沫標本をCytospin3 (Sha

ndon, Inc., Pittsburgh, PA, USで作製し、顕微鏡下、形態学的にマクロファージ、好中球、好酸球、リンパ球に分類して評価した。各々の細胞数は総細胞数に各細胞の百分率を乗じて算出した。なお、試験は一群10匹で実施した。

#### 【0246】

陽性対照群の気道反応のAUC ( $237.6 \pm 31.9$ , 平均士標準誤差) は陰性対照群のAUC ( $132.7 \pm 21.5$ ) と比べ有意に増加 ( $P=0.0137$ 、student's t-test) した。試験化合物投与群のAUCは $140.7 \pm 17.7$ であり、陽性対照群と比べ、気道過敏性を92%抑制した ( $P=0.0161$ 、student's t-test)。

陰性対照群の気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、好酸球数およびリンパ球数は、一個体あたりそれぞれ $0.60 \pm 0.07 \times 10^5$ 個、 $0.00 \pm 0.00 \times 10^5$ 個および $0.00 \pm 0.00 \times 10^5$ 個であり、陽性対照群ではそれぞれ $5.36 \pm 0.63 \times 10^5$ 個、 $3.89 \pm 0.62 \times 10^5$ 個および $0.22 \pm 0.03 \times 10^5$ 個といずれも顕著な増加が認められた (いずれも  $P<0.0001$ 、student's t-test)。

#### 【0247】

試験化合物投与群での総細胞数、好酸球数およびリンパ球数は一個体あたりそれぞれ $3.38 \pm 0.46 \times 10^5$ 個、 $1.84 \pm 0.31 \times 10^5$ 個および $0.10 \pm 0.02 \times 10^5$ 個であった。陽性対照群と比べ、試験化合物投与群では、総細胞数を42% ( $P=0.0207$ 、student's t-test)、好酸球を53% ( $P=0.0086$ 、student's t-test)、リンパ球数を58% ( $P=0.0058$ 、student's t-test)、それぞれ有意に減少させた。

#### 【0248】

なお、上記の試験例以外にも、例えばジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、278巻、847頁 (1996年) に記載のモルモット喘息モデル、ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology)、163巻、403頁 (1999年) に記載のマウス気道過敏性モデル、ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology)、167巻、3980頁 (2001年) に記載の遅延型過敏症モデル、ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology)、167巻、1004頁 (2001年) に記載のコラーゲン関節炎モデル等、抗炎症作用を評価するために一般的に用いられる各種評価モデルにより、本発明の化合物の優れ

た薬理作用を示すことができる。

#### 【0249】

化合物(I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I) またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0250】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等があげられる。

使用される製剤用担体としては、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、ポリビニルアルコール、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール等があげられる。また、本発明に係わる医薬製剤は、その他の各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

#### 【0251】

化合物(I) またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、成人1人、1日当たり0.1~100mg/kg、好ましくは1~50mg/kgを、3~4回に分けて投与するのが望ましい。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件等により変動する。

#### 【0252】

##### 【実施例】

以下、本発明を実施例および参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。なお、以下の実施例および参考例における化合物の番号は第1表～第7表に具体例として示した化合物の番号に対応する。

### 【0253】

下記実施例中の各化合物の物理化学データは、以下の機器類によって測定した。

<sup>1</sup>H NMR: JEOL JNM-EX270 (270 MHz) または JEOL JNM-GX270 (270 MHz)

MS: Micromass LCT または Micromass Quattro (APCI法またはESI法で測定)

参考例1：2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン塩酸塩の合成

#### 工程1

市販の1-ベンジル-4-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル塩酸塩 (100 g, 0.335 mol) をエタノール (1,500 mL) に溶解し、その溶液に尿素 (100g, 1.67 mol) およびナトリウムメトキシド (227 g, 1.18 mol) を添加し、加熱還流下で、24時間反応を行った。薄層クロマトグラフィーで反応の終了を確認し、冷却した後、析出した結晶を濾取した。この結晶を水に懸濁させ、塩酸水溶液 (6mol/L) を加えることにより、懸濁液のpH値を6.0に調整した。さらに室温で1時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を減圧下乾燥し、6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン (60g, 収率70%)を得た。

### 【0254】

#### 工程2

工程1で得られた6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン (30.0 g, 0.116 mol) にオキシ塩化リン (300mL) を添加し、加熱下で5時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の終了を確認した後、減圧下で過剰のオキシ塩化リンを留去した。残渣にイソプロピルアルコール (300mL) を加え、結晶を析出させた。析出した結晶を含む懸濁液を加熱還流下で、1時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した。析出し

た結晶を濾取し、減圧乾燥し、6-ベンジル-2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン塩酸塩 (33g, 収率85%) を得た。

### 【0255】

#### 工程3

工程2で得られた6-ベンジル-2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン塩酸塩 (35.0 g, 0.106 mol) を1, 2-ジクロロエタン (850mL) に溶解し、その溶液にトリエチルアミン (14.9 mL, 0.107 mol) およびクロロ蟻酸=1-クロロエチル (34.1 mL, 0.316 mol) を添加し、加熱還流下で、5時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の終了を確認した後、反応混合物を冷却し、水を添加して分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた溶液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、2, 4-ジクロロ-6-(1-クロロエトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジンの画分を得た。溶媒を留去した後、残渣をメタノール (850mL) に溶解し、加熱還流下で、1時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の終了を確認した後、反応液を濃縮乾固させることにより、2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン塩酸塩 [23.5g, 6-ベンジル-2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン塩酸塩からの通算収率95%]を得た。

### 【0256】

#### 参考例2：1-ベンジル-4-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルの合成

市販の3-ベンジルアミノプロピオン酸エチル (10.0 g, 0.0482 mol) を2-ブタノン (100 mL) に溶解し、その溶液に炭酸カリウム (10.0g, 0.0724 mol) およびヨウ化ナトリウム (10.9 g, 0.0724 mol) を添加した。その懸濁液にプロモ酢酸エチル (8.47 g, 0.0507 mol) を滴下し、加熱還流下で、一晩攪拌した。反応混合物を濾過した後、得られた濾液に水 (200 mL) およびクロロホルム (100 mL) を添加し、振とう後分液した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥

した後、減圧下で溶媒を留去し、3-[N-ベンジル-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]プロピオン酸エチル(14.0g, 収率99%)を得た。

### 【0257】

上記で得られた3-[N-ベンジル-N-(エトキシカルボニルメチル)アミノ]プロピオン酸エチル(14.0 g, 0.0479 mol)をトルエン(100 mL)に溶解し、その溶液に氷冷下、tert-ブロトキシカリウム(5.9g, 0.0525 mol)を少量ずつ添加し、氷冷下で、2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下で反応液に塩酸水溶液(約1mol/L, 100 mL)を添加し、振とう後分液し、水層を得た。得られた水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300mL)を滴下し、酢酸エチル(400 mL)を添加した後、振とうし、分液した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去して1-ベンジル-4-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチル(9.23g, 収率78%)を得た。

### 【0258】

参考例3：2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]

#### ピリミジン塩酸塩の合成

##### 工程1

参考例2で得られた1-ベンジル-4-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチル(9.23 g, 0.0372 mol)をエタノール(170 mL)に溶解し、その溶液に尿素(11.2g, 0.186 mol)およびナトリウムメトキシドのメタノール溶液(約28%、25g)を添加し、24時間還流した。反応終了後、反応液に水(100 mL)を添加し、室温で攪拌した。その反応液に塩酸水溶液(約1mol/L、100 mL)を滴下し、反応混合物中に析出した結晶を濾取後、水(100 mL)で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、6-ベンジル-5, 6, 7-トリヒドロピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4-ジオン(3.93g, 収率43%)を得た。

### 【0259】

##### 工程2

工程1で得られた6-ベンジル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4-ジオン(1.0 g, 0.0041 mol)にオキシ塩化リン(10mL)を添加し、8時間還流した。反応混合物を放冷した後、氷冷下、水(50

mL) を少しづつ滴下した。その反応混合物に氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を滴下し、酢酸エチル (200mL) を添加した後、振とうし、分液した。有機層を乾燥後、減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、塩酸と酢酸エチルの混合溶液 (4mol/L, 2 mL) を滴下した。その反応混合物にジエチルエーテル (10 mL) を添加し、析出した結晶を濾取した後、ジエチルエーテル (20 mL) で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、6-ベンジル-2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン塩酸塩 (0.50g, 収率39%) を得た。

### 【0260】

#### 工程3

工程2で得られた6-ベンジル-2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン塩酸塩 (0.500 g, 0.00158 mol) を1, 2-ジクロロエタン (15mL) に溶解し、氷冷下、その溶液にトリエチルアミン (0.160 g, 0.00158 mol) を滴下した。室温下、その溶液にクロロマグ酸=1-クロロエチル (0.680g, 0.00478 mol) を滴下し、3時間加熱還流した。その反応液に水 (20 mL) を添加し、振とう後、分液した。有機層を乾燥した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をメタノール (15mL) に溶解した後、その溶液を1時間加熱還流した。反応液を放冷後、メタノールを減圧下で留去し、2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン塩酸塩 (0.19g, 収率54%) を得た。

### 【0261】

実施例1：第1表～第7表中の化合物のうち、Aが-C(=O)-、-OC(=O)-または-SO<sub>2</sub>-である化合物 (I-A-b) の合成

#### 工程1

参考例1で得られた2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン塩酸塩または参考例3で得られた2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン塩酸塩 (0.0500mmol) をジクロロメタン (0.500 mL) およびトリエチルアミン (0.021 mL) に溶解し、R<sup>3</sup>A-C(=O)Cl (式中、R<sup>3</sup>Aは前記と同義である) 、R<sup>3</sup>A-OC(=O)Cl (式中、R<sup>3</sup>

$A$ は前記と同義である) もしくは $(R^3A-OCO)_2O$  (式中、 $R^3A$ は前記と同義である) または $R^3A-SO_2Cl$  (式中、 $R^3A$ は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.00mol/L, 0.060 mL, 0.060 mol) およびモルホリノメチルポリスチレン (2%ジビニルベンゼン共重合体、約3.2 mmol/g、93 mg、フルカ社製) を加え、密閉して室温で20時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物中のレジンを濾別し、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム (0.60mL) に溶解し、ベンゾイルクロリドポリマー・バウンド (1%ジビニルベンゼン共重合体、約2.5 mmol/g, 38 mg、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry) 、55巻、3351頁 (1977年) ) およびトリス (2-アミノメチル) アミンポリスチレン (1%ジビニルベンゼン共重合体、約3mmol/g, 38 mg、ノババイオケム社製) を加えて密閉し、室温で20時間攪拌した。レジンを濾別後、濾液を濃縮乾固させ、化合物 (X-A) [化合物 (X) のうち、 $A^A$ が $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ または $-SO_2-$ である化合物]を得た。

### 【0262】

#### 工程2

工程1で得られた化合物 (X-A) 全量をテトラヒドロフラン (0.50 mL) およびトリエチルアミン (0.020 mL, 0.15 mmol) に溶解し、 $R^4R^5NH$  (式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.00mol/L, 0.100 mL, 0.100 mmol) を加え、密閉して40°Cで20時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、得られた反応混合物を濾過し、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムとメタノールの混合溶媒 (3:1, 0.60mL) に溶解し、ホルミルポリスチレン (1%ジビニルベンゼン共重合体、約1.5 mmol/g, 89 mg、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry) 、55巻、3351頁 (1977年) ) を加えて密閉し、室温で20時間攪拌した。レジンを濾別後、濾液を濃縮乾固させ、化合物 (XII-A) [化合物 (XII) のうち、 $A^A$ が $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ または $-SO_2-$ である化合物]を得た。

### 【0263】

#### 工程3

工程2で得られた化合物 (XII-A) 全量をジオキサン (0.40 mL) に溶解し、 $R^2$

$-H$  (式中、 $R^2$ は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.00mmol/L, 0.100 mL, 0.100 mmol) および炭酸ナトリウム (80 mg) を加えて密閉し、90°Cで3日間攪拌した。得られた反応混合物中にクロロホルム (0.40 mL) とベンゾイルクロリドポリマーバウンド (2%ジビニルベンゼン共重合体、約2.5mmol/g, 38 mg、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry) 、55巻、3351頁 (1977年) ) を加えて密閉し、室温で20時間攪拌した。反応混合物の固体を濾別し、濾液から溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムとメタノールの混合溶媒 (3:1, 0.50 mL) に溶解し、ポンデシルSCX (バリアン製、0.18 g) を充填したカラムで固相抽出した後、溶媒を留去することにより、化合物 (I-A-b) を、3工程の通算収率40~60%で得た。

#### 【0264】

実施例2：第5表中の化合物のうち、Aが単結合である化合物 (I-B) の合成

##### 工程1

参考例1で得られた2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン塩酸塩または参考例3で得られた2, 4-ジクロロ-5, 6, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン塩酸塩 (0.0500mmol) を1, 2-ジクロロエタン (0.20 mL) に懸濁させ、その懸濁液に $R^3B-i-CHO$  (式中、 $R^3B-i$ は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.00mol/L, 0.060 mL, 0.060 mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの1, 2-ジクロロエタン懸濁液 (0.30 mmol/L, 0.500 mL, 0.150 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、水 (0.30 mL) を加え、しばらく攪拌した。分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、化合物 (XV) を得た。

#### 【0265】

##### 工程2

工程1で得られた化合物 (XV) 全量をテトラヒドロフラン (0.50 mL) およびトリエチルアミン (0.020 mL) に溶解し、その溶液に $R^4R^5NH$  (式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.00mmol/L, 0.100 mL, 0.100 mmol) を加えて密閉し、40°Cで20時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマト

グラフイーで確認した後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムとメタノールの混合溶媒（3:1, 0.60 mL）に溶解した。その溶液にホルミルポリスチレン（1%ジビニルベンゼン共重合体、約1.5 mmol/g, 89 mg、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー（Canadian Journal of Chemistry）、55巻、3351頁（1977年））を加えて密閉し、室温で12時間攪拌した。レジンを濾別し、濾液を濃縮乾固させ、化合物（XVI）を得た。

### 【0266】

#### 工程3

工程2で得られた化合物（XVI）全量をジオキサン（0.30 mL）に溶解し、R<sup>2</sup>-H（式中、R<sup>2</sup>は前記と同義である）のクロロホルム溶液（1.00mmol/L, 0.100 mL, 0.100 mmol）および炭酸ナトリウム（80 mg）を加えて密閉し、90°Cで3日間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、クロロホルム（0.40 mL）およびベンゾイルクロリドポリマーバウンド（2%ジビニルベンゼン共重合体、約2.5mmol/g, 38 mg、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー（Canadian Journal of Chemistry）、55巻、3351頁（1977年））を加え、再度密閉し、室温で12時間攪拌した。反応混合物中の固体を濾別し、濾液を濃縮乾固させ、残渣を再度クロロホルムとメタノールの混合溶媒（3:1, 0.50 mL）に溶解し、ボンデシルSCX（バリアン製、0.18 g）を充填したカラムで固相抽出した後、溶媒を留去することにより、化合物（I-B）を得た。

### 【0267】

#### 実施例3：化合物5-455の合成

実施例2で得られた化合物5-451（0.174 g, 0.0031 mol）をエタノール（2 mL）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（5mol/L, 1mL）を添加し室温にて30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を水（2mL）に溶解し、塩酸水溶液（2 mol/L, 2 mL）を滴下した。反応混合物にクロロホルム（5 mL）を添加後、振とうし、分液した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテル（10mL）で洗浄した後、減圧乾燥し、化合物5-455（0.112 mg, 68%）を得た。

## 【0268】

## 実施例4：化合物6-21の合成

## 工程1

参考例1で得られた2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン塩酸塩(2.00 g)およびトリエチルアミン(2.80 mL, 2.4当量)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、ジ-tert-ブチル ジカルボネート(2.29mL, 1.2当量)を加え、室温で20分間攪拌した。得られた反応溶液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、6-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン(3.0g, 定量的収率)を得た。

## 工程2

工程1で得られた6-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン(1.26g)のテトラヒドロフラン(12mL)に溶解し、その溶液にトリエチルアミン(2.60 mL, 4.5当量)と2, 4-ジクロロベンジルアミン(1.70 mL, 3当量)を加えた後、40℃で6時間攪拌した。得られた反応溶液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、1時間以上攪拌した。析出した結晶を濾取した後、減圧乾燥し、6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-4-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン(1.54g, 収率 83%)を得た。

## 【0269】

## 工程3

工程2で得られた6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-4-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン(0.75g)をジオキサン(15 mL)に溶解し、その溶液に1-(2-ペリジノエチル)ピペラジン(0.50 g, 1.5当量)および炭酸ナトリウム(2.70 g, 15当量)を加え、90℃で3日間攪拌した。得られた反応溶液を濾過し

、炭酸ナトリウムを除去後、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1から1:2) で精製した。目的の画分を濃縮乾固し、6-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-2-[4-(2-ピペリジノエチル)ピペラジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン (0.69g, 収率 68%) を得た。

#### 工程4

工程3で得られた6-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-2-[4-(2-ピペリジノエチル)ピペラジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン (0.67g) をジクロロメタン (6.7 mL) に溶解し、その溶液にトリフルオロ酢酸 (2.00mL, 3当量) を加え、室温で3時間攪拌した。得られた反応溶液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、1時間以上攪拌した。析出した結晶を濾取した後、減圧乾燥し、化合物6-21 (0.44g, 収率78%) を得た。

#### 【0270】

##### 実施例5：化合物6-30の合成

実施例4で得られた化合物6-21 (0.042 g) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、その溶液に炭酸カリウム (0.035 g, 3当量) を加えた後、0℃に冷却した。その混合物にプロモ酢酸 tert-ブチルエステル (0.014 mL, 1.1当量) を加え、室温で1時間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:3) で精製した。目的物の画分を濃縮乾固し、化合物6-30 (0.035g, 収率 68%) を得た。

#### 【0271】

##### 実施例6：化合物6-31の合成

実施例5で得られた化合物6-30 (0.035 g) にトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 (20%, 10 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。得られた反応溶液

から溶媒を留去後、残渣に塩酸の酢酸エチル溶液（4mol/L, 10 mL）を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて結晶を析出させ、懸濁液を1時間以上攪拌した。析出した結晶を濾取した後、減圧乾燥し、化合物6-31（0.027g, 収率80%）を得た。

### 【0272】

#### 実施例7：化合物5-395の合成

実施例6に示した方法と同様にして、実施例1で得られた化合物5-394から化合物5-395を得た。

#### 実施例8：化合物5-421の合成

実施例3に示した方法と同様にして、実施例1で得られた化合物5-417から化合物5-421を得た。

#### 実施例9：化合物5-450の合成

実施例3に示した方法と同様にして、実施例1で得られた化合物5-447から化合物5-450を得た。

#### 実施例10：化合物5-456の合成

実施例3に示した方法と同様にして、実施例1で得られた化合物5-452から化合物5-456を得た。

#### 実施例11：化合物6-9の合成

実施例4の工程2から工程4に示した方法と同様にして、6-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジンおよび2, 4-ジフルオロベンジルアミンから3工程を経て、化合物6-9を得た。

### 【0273】

上記の各実施例で得られた化合物は質量分析により同定した。各化合物の分析結果は第1表～第7表に機器データとして記載する。

なお、以下に代表的化合物のプロトン核磁気共鳴スペクトルを示す。

#### 化合物1-6

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (m, 4 H), 1.61 (m, 4 H), 1.86 (m, 2 H), 1.9-2.4 (m, 6 H), 2.52 (m, 5 H), 2.60 (m, 2 H), 2.72 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H),

3.53 (m, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 4.6-4.9 (1 H, 他のピークと重複), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.85 (m, 2 H), 6.8-6.9 (m, 2 H), 7.1-7.3 (m, 1 H).

#### 化合物2-1

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.3-1.9 (m, 18 H), 2.51 (m, 5 H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.72 (m, 2 H), 2.96 (m, 1 H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.69 (br t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.75 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.85 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H).

#### 化合物2-2

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (m, 2 H), 1.5-1.9 (m, 12 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.66 (m, 2 H), 2.96 (m, 1 H), 3.71 (m, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 4.28 (s, 2 H), 4.7-4.8 (1 H, 他のピークと重複), 4.74 (s, 2 H), 6.8-6.9 (m, 2 H), 7.1-7.3 (m, 1 H).

#### 化合物2-3

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.3-1.9 (m, 14 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.68 (m, 2 H), 2.96 (m, 1 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 4.31 (s, 2 H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.80 (br t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.7-6.9 (m, 2 H), 7.2-7.4 (m, 1 H).

#### 化合物2-4

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.8-1.9 (m, 23 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.67 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 3.43 (m, 2 H), 3.7-3.9 (m, 6 H), 4.28 (s, 2 H), 4.3 (1 H, 他のピークと重複).

### 【0274】

#### 化合物3-1

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.71 (m, 2 H), 3.7-3.9 (m, 6 H), 4.28 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 4.7-4.8 (1 H, 他のピークと重複), 6.86 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H).

#### 化合物3-2

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.57 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.75 (m, 4 H),

3.87 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.65 (brs, 2 H), 4.77 (br s, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H).

### 化合物3-3

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80 (m, 2 H), 0.91 (br t, J = 約 7 Hz, 3 H), 1.02 (m, 2 H), 1.2-1.7 (m, 12 H), 1.83 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 3.77 (m, 4 H), 3.78 (m, 2 H), 4.2-4.4 (1 H, 他のピークと重複), 4.28 (s, 2 H).

### 化合物3-4 (2 フマル酸塩)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): (主なピーク) 0.76 (m, 4 H), 1.05 (m, 4 H), 1.47 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 14 H), 3.58 (m, 4 H), 3.69 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 4.28 (br s, 1 H), 4.4-4.6 (m, 4H), 6.56 (s, 4 H), 7.2-7.4 (m, 4 H).

### 化合物3-5

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 3.87 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 4.69 (brs, 2 H), 4.83 (br s, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (m, 1 H).

## 【0275】

### 化合物3-6

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.74 (m, 4 H), 3.87 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.65 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 4.81 (br s, 1 H), 7.0-7.1 (m, 2 H), 7.2-7.3 (m, 1 H).

### 化合物3-7

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.7-1.9 (m, 7 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.76 (m, 4 H), 3.88 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.5-4.7 (1 H, 他のピークと重複), 4.66 (brs, 2 H), 6.79 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H).

### 化合物3-8

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.7-1.9 (m, 7 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.74 (m, 4 H), 3.87 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 4.71 (br s, 2 H), 4.83 (br s, 1H), 6.90 (m, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.34 (m, 1 H).

#### 化合物3-9

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H), 1.7-1.9 (m, 7 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.74 (m, 4 H), 3.87 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 4.66 (br s, 2 H), 4.82 (br s, 1H), 7.0-7.1 (m, 2 H), 7.2-7.3 (m, 1 H).

#### 化合物3-10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.81 (m, 1 H), 2.6-2.8 (1 H, 他のピークと重複), 2.73 (m, 2 H), 2.86 (m, 4 H), 3.68 (m, 4 H), 3.89 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.71 (br s, 2 H), 4.89 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

### 【0276】

#### 化合物3-11

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (m, 2 H), 1.00 (m, 2 H), 1.6-1.9 (m, 7 H), 2.3-2.6 (m, 6 H), 2.70 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.70 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.95 (br s, 1 H), 5.08 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物3-12

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 2.1-2.3 (2 H, 他のピークと重複), 2.19 (s, 6 H), 2.74 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.52 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.89 (m, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.70 (br s, 2 H), 4.85 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物3-17

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.79 (m, 2 H), 0.99 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 1.7-1.9 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.6-3.0 (m, 4 H), 2.73 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 3.27 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 4.41 (br s, 2 H), 4.67 (br s, 2 H), 5.23

(br s, 1 H), 7.0-7.4 (m, 3 H).

### 【0277】

化合物4-2

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.5-2.0 (m, 6 H), 2.1-2.5 (m, 8 H), 2.27 (s, 3 H), 2.5-2.8 (m, 3 H), 2.95 (m, 1 H), 3.69 (m, 4 H), 3.88 (m, 2 H), 4.34 (br s, 2 H), 4.70 (br s, 2 H), 4.88 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

化合物4-6

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 2.4-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 3.89 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.69 (brd,  $J$  = 約 6 Hz, 2 H), 4.88 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

化合物4-7

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.7-1.9 (m, 7 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 3.87 (m, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 4.69 (br d,  $J$  = 約 6 Hz, 2 H), 4.89 (br t,  $J$  = 約 6 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

化合物4-9

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.6-1.9 (m, 3 H), 2.2-2.6 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 3.88 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.70 (br s, 2 H), 4.87 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

### 【0278】

化合物4-43

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.77 (m, 6 H), 2.3-2.6 (m, 14 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 3.82 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.68 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H), 4.89 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 8 H).

化合物4-67

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H), 1.80 (m, 6 H), 2.3-2.6

(m, 12 H), 2.69 (m, 2 H), 2.88 (7重線(septet),  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 4.34 (s, 2 H), 4.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 4.90 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物4-86

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.5-1.9 (m, 7 H), 2.1-2.5 (m, 10 H), 2.27 (s, 3 H), 2.68 (m, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 3.6-3.7 (m, 6 H), 4.34 (s, 2 H), 4.69 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 4.93 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物4-91

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.6-1.8 (m, 8 H), 2.3-2.6 (m, 14 H), 2.68 (m, 2 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 4.34 (s, 2 H), 4.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 4.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物4-93

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.44 (m, 2 H), 1.5-1.8 (m, 8 H), 2.2-2.5 (m, 14 H), 2.68 (m, 2 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 4.34 (s, 2 H), 4.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 4.92 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

### 【0279】

#### 化合物4-199

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.81 (m, 2 H), 0.9-1.1 (m, 8 H), 1.70 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 2.3-2.7 (m, 12 H), 2.73 (m, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 3.89 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.71 (br s, 2 H), 4.89 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物4-235

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H), 1.73 (m, 2 H), 2.3-2.7 (m, 14 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 3.82 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.68 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 4.93 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 8 H).

#### 化合物4-259

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6 H), 1.68 (m, 2 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.69 (m, 2 H), 2.88 (septet,  $J = 6$ .

6 Hz, 1 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 4.35 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.97 (br t, J = 約 6 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物4-283

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 1.6-1.8 (m, 4 H), 2.3-2.6 (m, 14 H), 2.68 (m, 2 H), 3.6-3.8 (m, 6 H), 4.34 (s, 2 H), 4.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.90 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 【0280】

#### 化合物5-1

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.3-1.9 (m, 11 H), 2.4-2.6 (m, 5 H), 2.6-2.8 (m, 4 H), 3.86 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.6-4.9 (1 H, 他のピークと重複), 4.75 (br d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.85 (m, 2 H), 6.8-6.9 (m, 2 H), 7.1-7.3 (m, 1 H).

#### 化合物5-2

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.3-1.9 (m, 11 H), 2.4-2.6 (m, 5 H), 2.6-2.8 (m, 4 H), 3.8-3.9 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 4.6-4.8 (1 H, 他のピークと重複), 4.66 (br s, 2 H), 4.77 (m, 2 H), 6.79 (m, 2 H), 7.31 (m, 1 H).

#### 化合物5-10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.3-1.9 (m, 11 H), 2.4-2.6 (m, 5 H), 2.6-2.8 (m, 4 H), 3.88 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 4.72 (m, 2 H), 4.90 (br s, 1 H), 7.1-7.4 (m, 3 H).

#### 化合物5-218

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 1.80 (m, 4 H), 2.49 (m, 5 H), 2.6-2.8 (m, 6 H), 3.22 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 4.42 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.75 (m, 2 H), 6.78 (m, 2 H), 7.2-7.4 (m, 5 H).

#### 化合物5-226

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.3-1.9 (m, 10 H), 2.49 (m, 5 H), 2.6-2.8 (m, 6 H)

, 3.24 (s, 2 H), 3.67 (s, 2H), 4.55 (br t, J = 約 6 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.70 (m, 2 H), 7.1-7.4 (m, 7 H).

### 化合物 5-385

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.2-1.9 (m, 10 H), 2.52 (m, 5 H), 2.64 (m, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.71 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.86 (m, 2H), 6.7-6.9 (m, 2 H), 7.0-7.5 (m, 5 H).

### 【0281】

### 化合物 5-386

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.2-1.9 (m, 10 H), 2.52 (m, 5 H), 2.64 (m, 2 H), 2.73 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.70 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.85 (m, 2H), 6.7-7.0 (m, 4 H), 7.2-7.5 (m, 2 H).

### 化合物 5-387

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.62 (m, 8 H), 1.81-1.85 (m, 2 H), 2.53-2.75 (m, 9 H), 3.34 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 4.52 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.71-4.76 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.51-7.64(m, 3 H), 7.83 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 2 H).

### 化合物 5-388

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33-1.61 (m, 8 H), 1.77-1.82 (m, 2 H), 2.51-2.71 (m, 9 H), 3.35 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 4.67-4.73 (m, 5 H), 7.15 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.51-7.61 (m, 3 H), 7.83 (dd, J= 1.6, 8.6 Hz, 2 H).

### 化合物 5-389

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20-1.29 (m, 4 H), 1.44-1.62 (m, 14 H), 1.83-1.88 (m, 2 H), 1.97-2.00 (m, 2H), 2.54-2.75 (m, 9 H), 3.34 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.96 (d, J =7.3 Hz, 1 H), 4.08-4.13 (m, 1 H), 4.72-4.77 (m, 2 H), 7.52-7.61 (m, 3 H), 7.84(dd, J = 1.6, 8.6Hz, 2 H).

## 化合物5-390

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.91-0.98 (m, 4 H), 1.09-1.22 (m, 5 H), 1.44-1.83 (m, 14 H), 2.54-2.74 (m, 8H), 3.32-3.38 (m, 2 H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.07-4.13 (m, 1 H), 4.71-4.76 (m, 2 H), 7.52-7.64 (m, 3 H), 7.85 (dd, J = 1.7, 8.3Hz, 2 H).

## 化合物5-391

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.41-1.63 (m, 8 H), 1.82-1.87 (m, 2 H), 2.56-2.76 (m, 9 H), 3.41 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 4.51 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.72-4.77 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.25-7.32 (m, 1 H), 7.49 (dd, J= 5.0, 7.9 Hz, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H), 8.82 (dd, J = 1.6, 5.0 Hz, 1 H), 9.06(d, J = 2.3 Hz, 1 H).

## 【0282】

## 化合物5-392

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.41-1.64 (m, 8 H), 1.83-1.87 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.56-2.76 (m, 9 H), 3.32(t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 4.47 ( t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.72-4.77 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).

## 化合物5-393

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.59 (m, 8 H), 1.79-1.84 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.49-2.76 (m, 9 H), 3.44(t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 4.51 ( t, J = 5.6 Hz 1 H), 4.63 (d, J = 5.6Hz, 2 H), 4.72-4.77 (m, 2 H), 6.80 (t, J = 9.7 Hz, 2 H), 7.26-7.35 (m, 3 H), 7.44-7.50 (m, 1 H), 7.97 (d, J = 8.3. Hz, 1 H).

## 化合物5-394

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.59 (m, 17 H), 1.80-1.85 (m, 2 H), 2.44-2.76 (m, 9 H), 3.62 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 4.60-4.65 (m, 3 H), 4.75-4.79 (m, 2 H), 6.80 (t, J = 9.7 Hz, 2 H), 7.29-7.37 (m, 1 H).

## 化合物5-395

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): (主なピーク) 1.3-1.9 (m, 10 H), 2.4-2.6 (m, 5 H),

2.56 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 3.08 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 4.48 (br t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 4.65 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 4.76 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H).

#### 化合物 5-396

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38-1.62 (m, 8 H), 1.81-1.86 (m, 2 H), 2.53-2.74 (m, 9 H), 3.30 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 4.61-4.63 (m, 3 H), 4.70-4.75 (m, 2 H), 6.79 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 6.89 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2 H), 7.26-7.34 (m, 1 H), 7.76 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H).

#### 化合物 5-397

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.62 (m, 8 H), 1.81-1.86 (m, 2 H), 2.53-2.75 (m, 9 H), 3.35 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 4.48 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 4.64 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 4.71-4.76 (m, 2 H), 6.81 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.26-7.33 (m, 1 H), 7.50 (dd,  $J = 1.9, 6.5$  Hz, 2 H), 7.76 (dd,  $J = 1.9, 6.5$  Hz, 2 H).

#### 化合物 5-398

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.58 (m, 8 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 2.48-2.73 (m, 9 H), 3.50 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 4.45 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.62 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 4.69-4.74 (m, 2 H), 6.80 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.53-7.63 (m, 3 H), 7.93 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 8.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 8.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H).

### 【0283】

#### 化合物 5-399

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.59 (m, 8 H), 1.79-1.86 (m, 2 H), 2.47-2.72 (m, 9 H), 3.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.59-4.72 (m, 5 H), 6.82 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.26-7.35 (m, 1 H), 7.44 (dd,  $J = 4.3, 8.3$  Hz, 1 H), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.52 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 8.88 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H).

#### 化合物 5-400

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40–1.64 (m, 8 H), 1.83–1.87 (m, 2 H), 2.57–2.75 (m, 9 H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.72–4.77 (m, 2 H), 6.82 (t, J = 9.5 Hz, 2 H), 7.18–7.33 (m, 3 H), 7.82–7.87 (m, 2 H).

## 化合物5-401

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43–1.63 (m, 8 H), 1.84–1.88 (m, 2 H), 2.54–2.77 (m, 9 H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.27–4.31 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.74–4.79 (m, 2 H), 6.82 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.26–7.36 (m, 6 H).

## 化合物5-402

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43–1.65 (m, 8 H), 1.85–1.89 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.54–2.76 (m, 15 H), 3.31 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 4.60–4.65 (m, 3 H), 4.74–4.79 (m, 2 H), 6.82 (t, J = 9.9 Hz, 2 H), 6.95 (s, 2 H), 7.26–7.36 (m, 1 H).

## 化合物5-403

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44–1.69 (m, 8 H), 1.84–1.94 (m, 2 H), 2.62–2.77 (m, 9 H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.75–4.80 (m, 2 H), 6.82 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.26–7.36 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 2 H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

## 化合物5-404

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.98 (dd, J = 2.3, 9.6 Hz, 2 H), 1.21 (dd, J = 2.0, 4.6 Hz, 2 H), 1.45–1.68 (m, 8 H), 1.82–1.88 (m, 2 H), 2.27–2.41 (m, 1 H), 2.60–2.78 (m, 9 H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 4.59–4.66 (m, 3 H), 4.77–4.82 (m, 2 H), 6.82 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.29–7.37 (m, 1 H).

## 【0284】

## 化合物5-405

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45–1.61 (m, 8 H), 1.81–1.85 (m, 2 H), 2.52–2.75

(m, 9 H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.72–4.77 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.16–7.36 (m, 3 H), 7.53–7.61 (m, 1 H), 7.92 (dt, J = 2.0, 7.9 Hz, 1 H).

## 化合物5-406

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41–1.65 (m, 8 H), 1.84–1.88 (m, 2 H), 2.58–2.76 (m, 9 H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.73–4.78 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.29–7.37 (m, 1 H), 7.50–7.72 (m, 3 H), 8.02–8.06 (m, 1 H).

## 化合物5-407

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41–1.61 (m, 8 H), 1.82–1.87 (m, 2 H), 2.53–2.76 (m, 9 H), 3.57 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 4.50 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.73–4.77 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.30–7.49 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 2 H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1 H).

## 化合物5-408

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37–1.63 (m, 8 H), 1.83–1.88 (m, 2 H), 2.54–2.76 (m, 9 H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.73–4.78 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1 H).

## 化合物5-409

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41–1.62 (m, 8 H), 1.82–1.86 (m, 2 H), 2.53–2.76 (m, 9 H), 3.55 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.73–4.78 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.27–7.36 (m, 1 H), 7.67–7.73 (m, 2 H), 7.89 (dd, J = 3.0, 4.9 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 4.3, 6.3 Hz, 1 H).

## 化合物5-410

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.86 (m, 8 H), 1.99–2.03 (m, 2 H), 2.65–2.82

(m, 9 H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 4.60–4.66 (m, 3 H), 4.78–4.83 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.28–7.37 (m, 1 H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J = 1.0, 7.9 Hz, 1 H), 8.43–8.46 (m, 1 H), 8.66 (t, J = 2.0 Hz, 1 H).

### 【0285】

#### 化合物5-411

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40–1.62 (m, 8 H), 1.82–1.86 (m, 2 H), 2.54–2.75 (m, 9 H), 3.43 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.51 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.71–4.76 (m, 2 H), 6.81 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.28–7.36 (m, 1 H), 8.01 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 2 H), 8.36 (dd, J = 1.7, 6.9 Hz, 2 H).

#### 化合物5-412

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39–1.71 (m, 8 H), 1.89–1.93 (m, 2 H), 2.63–2.75 (m, 9 H), 3.36 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 4.61–4.67 (m, 3 H), 4.74–4.79 (m, 2 H), 6.80 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.15 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.26–7.35 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 4.3 Hz, 2 H).

#### 化合物5-413

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.99 (t, J = 6.7 Hz, 6 H), 1.44–1.62 (m, 8 H), 1.84–2.00 (m, 3 H), 2.54–2.77 (m, 9 H), 3.28–3.44 (m, 3 H), 3.63–3.70 (m, 1 H), 3.81–3.86 (m, 1 H), 3.92 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 3.98–4.04 (m, 1 H), 4.20–4.23 (m, 1 H), 4.65–4.70 (m, 2 H), 7.26–7.64 (m, 3 H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 2 H).

#### 化合物5-414

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45–1.65 (m, 8 H), 1.87–1.91 (m, 2 H), 2.58–2.78 (m, 9 H), 2.92 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.32 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.61–3.85 (m, 5 H), 4.27–4.46 (m, 2 H), 4.69–4.74 (m, 2 H), 7.19–7.34 (m, 5 H), 7.52–7.65 (m, 3 H), 7.81 (d, J = 6.9 Hz, 2 H).

#### 化合物5-415

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.47–1.73 (m, 8 H), 1.9

3-1.97 (m, 2 H), 2.68-2.78 (m, 9H), 3.26-3.42 (m, 2 H), 3.54-3.78 (m, 3 H), 3.91 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 4.28-4.32 (m, 2 H), 4.71-4.75 (m, 2 H), 7.53-7.62 (m, 3 H), 7.86 (d, J = 6.8Hz, 2 H).

### 【0286】

#### 化合物5-416

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46-1.63 (m, 8 H), 1.84-1.88 (m, 2 H), 2.55-2.76 (m, 9 H), 3.33 (t, J = 5.7Hz, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 4.57 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.80-4.83 (m, 4 H), 6.98-7.03 (m, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.52-7.60 (m, 3 H), 7.81 (dd, J = 1.4, 3.0 Hz, 2 H).

#### 化合物5-417

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.62 (m, 8 H), 1.81-1.86 (m, 2 H), 2.54-2.74 (m, 9 H), 3.49 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.01 (s, 2 H), 4.66-4.76 (m, 5 H), 6.80 (t, J = 8.6Hz, 2 H), 7.26-7.37 (m, 1 H), 7.49 (dd, J = 1.6, 6.9 Hz, 1 H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.88 (d, J = 6.9 Hz, 1 H).

#### 化合物5-418

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43-1.68 (m, 16 H), 1.80-1.89 (m, 4 H), 2.38-2.51 (m, 10 H), 2.65-2.82 (m, 6H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.61-3.67 (m, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 4.69-4.74 (m, 2 H), 7.48-7.61 (m, 3 H), 7.79 (d, J = 6.6 Hz, 2 H).

#### 化合物5-419

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.93(t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.39-1.60 (m, 10 H), 1.73-1.84 (m, 4 H), 2.48-2.51 (m, 5H), 2.70-2.74 (m, 4 H), 2.97 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.68-4.72(m, 2 H), 6.81 (t, J = 9.9 Hz, 2 H), 7.28-7.34 (m, 1 H).

#### 化合物5-420

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44-1.61 (m, 8 H), 1.82-1.87 (m, 2 H), 2.52-2.78 (m, 9 H), 3.70-3.88 (m, 2 H), 4.29-4.40 (m, 2 H), 4.51-4.64 (m, 3 H), 4.78-4.81 (m, 2 H), 6.80 (t, J = 8.6Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.

20-7.26 (m, 1 H), 7.33-7.39 (m, 3 H).

#### 化合物 5-421

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.23-1.46 (m, 8 H), 1.71-1.88 (m, 2 H), 2.49-2.83 (m, 9 H), 3.37-3.42 (m, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 4.49-4.61 (m, 5 H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.13-7.43 (m, 4H), 7.55 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1 H).

#### 【0287】

#### 化合物 5-422

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47-1.78 (m, 8 H), 1.90-2.01 (m, 2 H), 2.65-2.78 (m, 9 H), 3.55 (t, J = 6.0Hz, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 4.60-4.66 (m, 3 H), 4.76-4.81 (m, 3 H), 6.77-6.84 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 1 H), 7.67-7.80 (m, 2 H), 7.87 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 1 H).

#### 化合物 5-423

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.15-1.89 (m, 18 H), 2.01-2.05 (m, 2 H), 2.55-2.74 (m, 9 H), 3.34 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.90-3.94 (m, 2 H), 4.71-4.76 (m, 2 H), 6.77-6.84 (m, 2 H), 7.51-7.64 (m, 3 H), 7.85 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 2 H).

#### 化合物 5-424

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46-1.63 (m, 8 H), 1.77-1.85 (m, 2 H), 2.52-2.74 (m, 9 H), 3.57 (t, J = 5.6Hz, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 4.64-4.73 (m, 5 H), 7.17 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.27-7.44 (m, 3 H), 7.50 (dd, J = 2.3, 5.6 Hz, 2 H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1 H).

#### 化合物 5-425

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18-2.11 (m, 19 H), 2.69-2.79 (m, 9 H), 3.21-3.26 (m, 1 H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2 H), 3.95-4.00 (m, 1 H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.64-4.77 (m, 2 H), 7.52-7.63 (m, 3 H), 7.85 (d, J = 6.6 Hz, 2 H).

#### 化合物 5-426

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.99 (dd, J = 2.3, 9.6 Hz, 2 H), 1.21 (dd, J = 2.0

, 4.6 Hz, 2 H), 1.38-1.61 (m, 8H), 1.80-1.84 (m, 2 H), 2.27-2.37 (m, 1 H), 2.52-2.76 (m, 9 H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.67-4.75 (m, 5 H), 7.18 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

## 【0288】

## 化合物5-427

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-2.23 (m, 10 H), 2.68-2.77 (m, 9 H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.83-4.92 (m, 3 H), 6.72-6.84 (m, 2 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 1 H),

## 化合物5-428

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-1.63 (m, 4 H), 2.01-2.18 (m, 6 H), 2.63-2.79 (m, 9 H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.70 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.83-4.88 (m, 2 H), 6.77-6.86 (m, 2 H), 7.22-7.31 (m, 1 H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1 H).

## 化合物5-429

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20-1.81 (m, 10 H), 2.48-2.70 (m, 9 H), 3.28-3.44 (m, 2 H), 3.90-3.97 (m, 5H), 4.57 (t, J = 14.0 Hz, 2 H), 4.79 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 5.20-5.25 (m, 1 H), 7.28-7.38 (m, 5 H), 7.51-7.64 (m, 3 H), 7.86 (d, J = 1.4, 8.1 Hz, 2 H).

## 化合物5-430

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54-2.23 (m, 15 H), 2.69-2.78 (m, 4 H), 3.36 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.83-4.94 (m, 3 H), 6.76-6.84 (m, 2 H), 7.24-7.38 (m, 2 H), 7.50-7.58 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1 H).

## 化合物5-431

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44-1.65 (m, 7 H), 1.87-1.91 (m, 2 H), 2.57-2.78

(m, 10 H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.49 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.76–4.81 (m, 2 H), 6.03 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 9.6, 16.5 Hz, 1 H), 6.77–6.85 (m, 2 H), 7.28–7.37 (m, 1 H).

## 化合物 5-432

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.39–1.69 (m, 8 H), 1.87–1.92 (m, 2 H), 2.64–2.77 (m, 9 H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 4.50 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.74–4.79 (m, 2 H), 6.77–7.03 (m, 4 H), 7.30–7.35 (m, 1 H), 7.90–7.98 (m, 1 H).

## 【0289】

## 化合物 5-433

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.22 (d, J = 5.6 Hz, 6 H), 1.45–1.62 (m, 8 H), 1.83–1.92 (m, 2 H), 2.54–2.75 (m, 9 H), 3.34 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.83–3.90 (m, 1 H), 4.23–4.31 (m, 1 H), 4.73–4.78 (m, 2 H), 7.51–7.64 (m, 3 H), 7.85 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 2 H).

## 化合物 5-434

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.45–1.62 (m, 10 H), 1.83–1.87 (m, 2 H), 2.54–2.75 (m, 9 H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.80–3.83 (m, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 4.07–4.17 (m, 1 H), 4.72–4.77 (m, 2 H), 7.52–7.64 (m, 3 H), 7.85 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 2 H).

## 化合物 5-435

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.38–1.75 (m, 13 H), 2.53–2.69 (m, 9 H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 4.29 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.58–4.62 (m, 2 H), 5.54 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.26–7.30 (m, 3 H), 7.52–7.64 (m, 3 H), 7.86 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 2 H).

## 化合物 5-436

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.38–1.64 (m, 13 H), 2.53–2.69 (m, 9 H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 4.29 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.60–4.64 (m, 2 H), 5.19 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.98 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.24–7.30 (m,

, 2 H), 7.52-7.62 (m, 3 H), 7.85 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 2 H).

#### 化合物5-437

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.34-1.62 (m, 8 H), 1.81-1.86 (m, 2 H), 2.52-2.75 (m, 9 H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.62-4.75 (m, 5 H), 6.03 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 9.6, 16.5 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

#### 【0290】

#### 化合物5-438

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.48-1.81 (m, 8 H), 2.01-2.15 (m, 2 H), 2.56-2.83 (m, 9 H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.86 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.67 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.86-4.91 (m, 2 H), 6.44 (dt, J = 2.7, 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.48-7.64 (m, 3 H), 7.82 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 2 H).

#### 化合物5-439

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.49-1.70 (m, 8 H), 1.88-1.96 (m, 2 H), 2.63-2.79 (m, 9 H), 3.57 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.76 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 4.52-4.56 (m, 1 H), 4.64 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.78-4.82 (m, 2 H), 5.34 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.85-5.95 (m, 1 H), 6.82 (t, J = 9.9 Hz, 2 H), 7.28-7.37 (m, 1 H).

#### 化合物5-440

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46-1.68 (m, 8 H), 1.85-1.90 (m, 2 H), 2.61-2.80 (m, 9 H), 3.58 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.76 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 4.65-4.78 (m, 5 H), 5.35 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.86-5.96 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

#### 化合物5-441

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (t, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.42-1.94 (m, 16 H), 2.12-2.19 (m, 2 H), 2.63-2.75 (m, 9 H), 2.88 (dd, J = 4.6, 8.1 Hz, 1 H), 3.

31-3.37 (m, 2 H), 3.82 (dd,  $J = 14.5, 31.4$  Hz, 2 H), 4.09-4.22 (m, 2 H), 4.28-4.33 (m, 1 H), 4.72-4.77 (m, 2 H), 5.17-5.20 (m, 1 H), 7.51-7.60 (m, 3 H), 7.85 (dd,  $J = 1.8, 8.2$  Hz, 2 H).

#### 化合物 5-442

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H), 1.44-1.62 (m, 10 H), 1.83-1.87 (m, 2 H), 2.54-2.74 (m, 9H), 3.32-3.49 (m, 7 H), 3.89 (s, 2 H), 4.21-4.25 (m, 2 H), 4.71-4.76 (m, 2 H), 7.52-7.64 (m, 3 H), 7.85 (dd,  $J = 1.7, 8.2$  Hz, 2 H).

#### 化合物 5-443

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H), 1.46-1.68 (m, 8 H), 1.89-1.93 (m, 2 H), 2.60-2.78 (m, 9H), 3.02 (dd,  $J = 7.3, 14.8$  Hz, 2 H), 3.56 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 4.54 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 4.64 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 4.77-4.82 (m, 2 H), 6.68-6.86 (m, 2 H), 7.28-7.37 (m, 1 H).

#### 【0291】

#### 化合物 5-444

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 1.45-1.78 (m, 8 H), 1.80-1.92 (m, 4 H), 2.59-2.79 (m, 9H), 3.02 (dt,  $J = 5.4, 7.9$  Hz, 2 H), 3.55 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 4.54 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 4.65 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2 H), 4.77-4.82 (m, 2 H), 6.78-6.86 (m, 2 H), 7.28-7.38 (m, 1 H).

#### 化合物 5-445

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 1.42-1.71 (m, 8 H), 1.88-1.92 (m, 2 H), 2.62-2.76 (m, 9H), 3.03 (dd,  $J = 7.4, 14.8$  Hz, 2 H), 3.57 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 4.67-4.78 (m, 5 H), 7.18 (dd,  $J = 2.1, 8.4$  Hz, 1 H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H).

#### 化合物 5-446

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 1.41-1.78 (m, 8 H), 1.81-1.90 (m, 4 H), 2.60-2.76 (m, 9H), 2.96 (dt,  $J = 5.2, 7.9$  Hz, 2 H), 3.5

5 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 4.69–4.77 (m, 5 H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H).

#### 化合物 5-447

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3 H), 1.44–1.82 (m, 12 H), 1.98–2.04 (m, 4 H), 2.53–2.75 (m, 9H), 3.05 (dd,  $J = 7.2, 14.6$  Hz, 1 H), 3.26–3.28 (m, 1 H), 3.40–3.42 (m, 1 H), 3.83 (dd,  $J = 13.5, 43.0$  Hz, 2 H), 3.98–4.05 (m, 2 H), 4.64 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.72–4.77 (m, 2 H), 4.86–4.89 (m, 1 H), 7.54–7.60 (m, 3 H), 7.85 (dd,  $J = 1.8, 8.2$  Hz, 2 H).

#### 化合物 5-448

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44–1.59 (m, 10 H), 1.82–1.87 (m, 2 H), 2.00–2.04 (m, 2 H), 2.53–2.75 (m, 9H), 3.35 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2 H), 3.51 (dt,  $J = 2.0, 9.6$  Hz, 2 H), 3.87–4.02 (m, 5H), 4.11–4.17 (m, 1 H), 4.69–4.74 (m, 2 H), 7.53–7.62 (m, 3 H), 7.85 (dd,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 2 H).

#### 化合物 5-449

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.46–1.64 (m, 8 H), 1.85–1.90 (m, 2 H), 2.57–2.78 (m, 9 H), 3.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 4.35 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 4.83–4.88 (m, 2 H), 4.95 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 7.18–7.24 (m, 1 H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.49–7.59 (m, 3 H), 7.81 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H).

### 【0292】

#### 化合物 5-450

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.29–1.92 (m, 16 H), 2.48–2.69 (m, 9 H), 2.96–3.08 (m, 1 H), 3.10–3.21 (m, 1H), 3.28–3.30 (m, 1 H), 3.86 (dd,  $J = 14.8, 30.0$  Hz, 2 H), 4.40–4.46 (m, 1 H), 4.60–4.64 (m, 2 H), 7.61–7.71 (m, 3 H), 7.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H).

#### 化合物 5-451

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.43–1.61 (m, 8 H), 1.82–1.87 (m, 2 H), 2.52–2.75 (m, 11H), 3.34 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.71 (dt,  $J = 5.9, 11.9$  Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 4.15 (dd,  $J = 7.1, 14.2$  Hz, 2 H), 4.72–4.77 (m, 3 H), 7.51–7.63 (m, 3 H), 7.84 (dd,  $J = 1.8, 8.4$  Hz, 2 H)

## 化合物5-452

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.44–1.62 (m, 8 H), 1.83–1.87 (m, 2 H), 1.94 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.55–2.74 (m, 9 H), 3.34 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.47 (dt, J = 6.4, 12.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 4.15 (dd, J = 7.1, 14.2 Hz, 2 H), 4.62 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.73–4.78 (m, 2 H), 7.52–7.61 (m, 3 H), 7.86 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 2 H).

## 化合物5-453

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45–2.00 (m, 22 H), 2.59–2.77 (m, 9 H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.97–4.11 (m, 4 H), 4.77–4.82 (m, 2 H), 7.38–7.43 (m, 1 H), 7.46–7.53 (m, 2 H), 8.13 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1 H).

## 化合物5-454

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.21–1.88 (m, 17 H), 2.01–2.08 (m, 1 H), 2.55–2.75 (m, 10 H), 3.30–3.49 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 4.37–4.31 (m, 1 H), 4.69–4.74 (m, 2 H), 5.41–5.43 (m, 1 H), 5.90 (br s, 2 H), 7.52–7.60 (m, 3 H), 7.85 (dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 2 H).

## 化合物5-455

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.25–1.46 (m, 8 H), 1.67–1.71 (m, 2 H), 2.44–2.68 (m, 11 H), 3.22 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.49 (br s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 4.58–4.63 (m, 2 H), 6.07 (br s, 1 H), 7.62–7.74 (m, 3 H), 7.84 (d, J = 6.9 Hz, 2 H).

## 【0293】

## 化合物5-456

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.40–1.83 (m, 8 H), 2.09–2.13 (m, 2 H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.49–2.84 (m, 11 H), 3.23–3.51 (m, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 4.71–4.76 (m, 2 H), 7.64–7.76 (m, 3 H), 7.87 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 10.52 (br s, 1 H), 12.09 (br, 1 H).

## 化合物5-457

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.18-1.51 (m, 8 H), 1.65-1.70 (m, 2 H), 2.56-2.71 (m, 9 H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.19 (s, 2 H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.47 (br s, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 4.50-4.56 (m, 5 H), 7.01 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.12-7.40 (m, 2 H).

#### 化合物 5-458

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.11-1.46 (m, 8 H), 1.60-1.64 (m, 2 H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.44-2.64 (m, 9 H), 2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.91 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.24 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.45 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 4.48-4.56 (m, 5 H), 6.99 (dt, J = 2.0, 8.6 Hz, 1 H), 7.13-7.25 (m, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.6, 15.8 Hz, 1 H).

#### 化合物 6-1

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.44 (m, 2 H), 1.59 (m, 4 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.71 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.81 (m, 4 H), 4.47 (s, 2 H), 4.6-4.8 (1 H, 他のピークと重複), 4.77 (s, 2 H), 6.7-7.5 (m, 7H).

#### 化合物 6-2

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.64 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.75 (m, 4 H), 4.48 (s, 2 H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.98 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.80 (m, 2 H), 7.0-7.5 (m, 5 H).

### 【0294】

#### 化合物 6-3

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.2-1.7 (m, 12 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.65 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.77 (m, 4 H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2H), 7.1-7.5 (m, 4 H).

#### 化合物 6-4

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.44 (m, 2 H), 1.59 (m, 4 H), 2.3-2.6 (m, 12 H), 2.64 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 4.45 (s, 2 H), 4.6-4.8 (1 H, 他のピークと重複), 4.77 (s, 2 H), 6.8-7.0 (m, 4H), 7.2-7.5 (m, 2 H).

#### 化合物 6-5

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.49 (m, 2 H), 1.68 (m, 4 H), 2.4–2.7 (m, 14 H), 3.55 (m, 2 H), 3.75 (m, 4 H), 4.49 (s, 2 H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.90 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.7–7.0 (m, 4H), 7.2–7.5 (m, 2 H).

#### 化合物 6 – 6

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.92 (m, 3 H), 1.2–1.8 (m, 12 H), 2.3–2.7 (m, 14 H), 3.44 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 3.76 (m, 4 H), 4.3–4.5 (1 H, 他のピークと重複), 4.44 (br s, 2 H), 6.8–7.1 (m, 2 H), 7.40 (m, 1 H).

#### 化合物 6 – 7

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43–1.60 (m, 6 H), 2.45–2.54 (m, 12 H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 4.51 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.81 (t, J = 2.3, 8.1 Hz, 2 H), 7.29–7.32 (m, 1 H), 7.51–7.61 (m, 3 H), 7.83 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 2 H).

### 【0295】

#### 化合物 6 – 8

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44–1.60 (m, 14 H), 1.96–2.21 (m, 4 H), 2.47–2.56 (m, 12 H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.32 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.85 (s, 2 H), 3.97–4.11 (m, 2 H), 7.51–7.61 (m, 3 H), 7.84 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 2 H).

#### 化合物 6 – 9

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): (主なピーク) 1.44 (m, 2 H), 1.59 (m, 4 H), 2.4–2.6 (m, 14 H), 3.08 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.74 (m, 4 H), 4.49 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H).

#### 化合物 6 – 10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43–1.61 (m, 6 H), 2.43–2.53 (m, 12 H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.68 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.91 (s, 2 H), 4.64–4.67 (m, 3 H), 7.16 (dd, J = 2.3, 7.3 Hz, 1 H), 7.24–7.29 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51–7.64 (m, 3 H), 7.83 (dd, J

= 1.7, 8.2 Hz, 2 H).

#### 化合物6-11

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44-1.65 (m, 6 H), 2.47-2.56 (m, 12 H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.34 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.77 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.99 (s, 2 H), 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.96-7.03 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 2 H), 7.49-7.62 (m, 3 H), 7.82 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 2 H).

#### 化合物6-14

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.98 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 2 H), 1.20-1.22 (m, 2 H), 1.44-1.59 (m, 6 H), 2.27-2.54 (m, 13 H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 4.13 (s, 2 H), 4.66-4.72 (m, 3 H), 7.17 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

### 【0296】

#### 化合物6-15

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.44-1.59 (m, 8 H), 2.47-2.55 (m, 12 H), 2.67 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.35 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.71 (t, J = 5.3 Hz, 4 H), 3.81-3.87 (m, 3 H), 4.07-4.17 (m, 1 H), 7.51-7.64 (m, 3 H), 7.85 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 2 H).

#### 化合物6-16

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.43-1.60 (m, 6 H), 2.47-2.55 (m, 12 H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.86 (s, 2 H), 4.21-4.33 (m, 1 H), 7.52-7.64 (m, 3 H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 2 H).

#### 化合物6-17

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.98 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 2 H), 1.20 (dd, J = 2.0, 4.6 Hz, 2 H), 1.45-1.63 (m, 6 H), 2.27-2.36 (m, 1 H), 2.48-2.58 (m, 12 H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 4.11 (s, 2 H), 4.59-4.67 (m, 3 H), 6.81 (t, J = 2.0, 8.6 Hz,

2 H), 7.28–7.37 (m, 1 H).

#### 化合物 6-18

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44–1.61 (m, 6 H), 2.48–2.57 (m, 12 H), 2.72 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.76 (t, J = 2.3 Hz, 4 H), 3.97 (s, 2 H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.02 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 6.45 (dd, J = 9.6, 16.5 Hz, 1 H), 6.77–6.85 (m, 2 H), 7.31–7.36 (m, 1 H).

#### 化合物 6-19

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45–1.64 (m, 6 H), 2.46–2.56 (m, 12 H), 2.72 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 3.6 Hz, 4 H), 4.00 (s, 2 H), 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.02 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 9.6, 16.5 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.2, 9.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1 H).

#### 化合物 6-20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.57–1.90 (m, 6 H), 2.52–2.87 (m, 14 H), 3.34 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.76 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.62 (br s, 1 H), 6.45 (dt, J = 2.7, 8.4 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.48–7.64 (m, 3 H), 7.81 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 2 H).

### 【0297】

#### 化合物 6-21

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.55–1.81 (m, 6 H), 2.47 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.60–2.71 (m, 4 H), 2.87–2.91 (m, 6 H), 3.15 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.60–3.71 (m, 6 H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 7.15 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1 H).

#### 化合物 6-22

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.59–1.90 (m, 6 H), 2.52 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 2.7

0 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 2.83-2.98 (m, 8 H), 3.57 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.62-3.78 (m, 6 H), 4.11 (s, 2H), 4.63-4.65 (m, 3 H), 5.35 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.82-5.98(m, 1 H), 6.77-6.85 (m, 2 H), 7.28-7.37 (m, 1 H).

## 化合物 6-23

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52-1.76(m, 6 H), 2.48 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4 H), 2.70-2.92 (m, 10 H), 3.58 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.64-3.78 (m, 6 H), 4.13 (s, 2 H), 4.66-4.72 (m, 3 H), 5.34 (d,  $J = 17.4$ Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.83-5.95 (m, 1 H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.30(d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H).

## 化合物 6-24

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93(t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.43-1.70 (m, 10 H), 2.46-2.54 (m, 12 H), 2.68 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.33-3.52 (m, 6 H), 3.70 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 4.22-4.26 (m, 1 H), 7.52-7.64 (m, 3 H), 7.85 (dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz, 2 H).

## 化合物 6-25

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36(t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 1.46-1.64 (m, 6 H), 2.49-2.60 (m, 12 H), 2.72 (t,  $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.02 (dd,  $J = 7.3, 14.7$  Hz, 2 H), 3.56 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.76 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4 H), 4.07 (s, 2 H), 4.49 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.65 (d,  $J = 5.4$ Hz, 2 H), 6.77-6.85 (m, 2 H), 7.28-7.37 (m, 1 H).

## 【0298】

## 化合物 6-26

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05(t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H), 1.46-1.65 (m, 6 H), 1.81-1.92 (m, 2 H), 2.48-2.60 (m, 12H), 2.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 2.95 (dt,  $J = 5.3, 7.9$  Hz, 2 H), 3.54 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 3.76 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4 H), 4.06 (s, 2 H), 4.51 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2 H), 6.78-6.85 (m, 2 H), 7.28-7.37 (m, 1 H).

## 化合物 6-27

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.47–1.66 (m, 6 H), 2.48–2.61 (m, 12 H), 2.72 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.02 (dd, J = 7.3, 14.9 Hz, 2 H), 3.57 (t, J = 5.9 Hz, 4 H), 3.70–3.76 (m, 4 H), 4.10 (s, 2 H), 4.66–4.70 (m, 3 H), 7.20 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

## 化合物6-28

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.50–1.89 (m, 8 H), 2.49 (t, J = 4.9 Hz, 3 H), 2.70–2.74 (m, 10 H), 2.96 (dt, J = 5.3, 7.9 Hz, 2 H), 3.55 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 4.09 (s, 2 H), 4.68–4.72 (m, 3 H), 7.18 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).

## 化合物6-29

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43–1.61 (m, 6 H), 2.44–2.55 (m, 12 H), 2.67 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.34 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.87 (s, 2 H), 4.37 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J = 7.2, 8.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.49–7.62 (m, 3 H), 7.80 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 2 H).

## 化合物6-30 (4塩酸塩)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): (主なピーク) 1.58 (br s, 2 H), 1.82 (m, 4 H), 2.4–2.6 (m, 14 H), 3.06 (m, 2 H), 3.57 (m, 4 H), 4.22 (br s, 4 H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.41 (s, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 8.55 (br s, 1 H).

## 化合物6-31

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 2.3–2.6 (m, 12 H), 2.70 (m, 4 H), 3.22 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 4.42 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 6.79 (m, 2 H), 7.2–7.4 (m, 5 H).

## 化合物6-32

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H), 2.3–2.6 (m, 12 H), 2.6–2.7 (m, 4 H), 3.24 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.70 (m, 4 H), 4.55 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 7.1–7.4 (m, 7 H).

## 化合物7

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.40–1.63 (m, 8 H), 1.82–1.88 (m, 2 H), 2.54–2.79 (m, 7 H), 4.39 (t, J = 2.2 Hz, 2 H), 4.57 (t, J = 2.2 Hz, 2 H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.72–4.78 (m, 2 H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.72–6.80 (m, 2 H), 7.28–7.50 (m, 4 H), 8.04 (dd, J = 1.6, 7.4 Hz, 1 H).

## 【0299】

## 製剤例1：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

## 【0300】

処方 化合物4-6	20 mg
ラクトース	143.4 mg
馬鈴薯デンプン	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6 mg</u>
	200 mg

## 製剤例2：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

## 【0301】

処方 化合物5-407	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72 mL</u>
	2.00 mL

## 【0302】

## 【発明の効果】

本発明により、抗炎症作用（例えば、細胞浸潤抑制作用等）ならびに／またはTARCおよび／もしくはMDCの機能調節作用を有し、例えばアレルギー疾患、自己免疫疾患、移植時の拒絶反応等のT細胞の関与する各種疾患 [例えば、喘息、ア

レルギー性鼻炎、慢性鼻炎、花粉症、結膜炎、じんま疹、乾癬、皮膚カンジダ症、慢性関節リウマチ、各種膠原病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、臓器移植時の細胞拒絶反応、癌、成人T細胞白血病（ATL）等]の治療および／または予防等に有用な二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

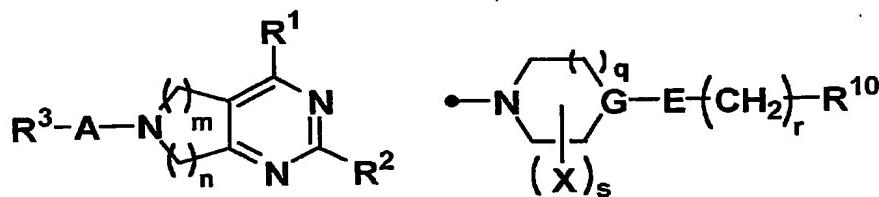
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗炎症作用ならびに／またはTARCおよび／もしくはMDCの機能調節作用を有し、例えばアレルギー疾患、自己免疫疾患、移植時の拒絶反応等のT細胞の関与する各種疾患等の治療および／または予防に有用な二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供すること。

【解決手段】

【化27】



(I)

(II)

[式中、 $m$ および $n$ は同一または異なって1～3の整数であり、かつ $m + n \leq 4$ 以下の整数を表し、 $R^1$ は $-NR^4R^5$ （式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換のアラルキル等を表す）を表し、 $R^2$ は $-NR^6-(CH_2)_p-R^7$ または上記式 (II) を表し、Aは単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 等を表し、 $R^3$ は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アラルキル等を表す]

上記式 (I) で表される二環性ピリミジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩等を提供する。

【選択図】 なし

特願2002-166504

出願人履歴情報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
氏 名 協和醸酵工業株式会社

2. 変更年月日 2003年 4月 25日

[変更理由] 名称変更

住 所 变更  
東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
氏 名 協和醸酵工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.